Sous la direction de
Yann-Erick Claessens et Luc Mouthon

Maladies rares en médecine d'urgence



Springer

sfmu
Références en médecine d'urgence

Maladies rares en médecine d'urgence

Springer

Paris
Berlin
Heidelberg
New York
Hong Kong
Londres
Milan
Tokyo

Maladies rares en médecine d'urgence

Sous la direction de
Yann-Erick Claessens
et Luc Mouthon

Springer

Yann-Erick CLAESSENS
Département de médecine d'urgence
Centre Hospitalier Princesse Grace
1 avenue Pasteur
BP489
MC-98002 Principauté de Monaco

Luc MOUTHON
Service de médecine interne – Pôle médecine
CHU Paris Centre – Hôpital Cochin – APHP
27, Rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 Paris Cedex 14

ISBN 978-2-8178-0349-4 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2013

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le *copyright du 9 septembre* 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'usager de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.



Maquette de couverture : Jean-François Montmarché
Illustration de couverture : Bloc Images
Mise en page : Desk

Préface

Pour de nombreux cliniciens, les maladies auto-immunes sont des pathologies chroniques et l'urgence est exceptionnelle. En fait, il n'en est rien. L'analyse des chapitres de cet ouvrage montre combien la sévérité d'une maladie auto-immune peut conduire un patient aux urgences d'un hôpital ou dans une unité de soins intensifs.
En effet, ces maladies peuvent avoir un début brutal ou se traduire, à un moment ou à un autre par une manifestation aiguë. Un interrogatoire soigneux permet parfois de découvrir des manifestations cliniques méconnues, antérieures et non rattachées au diagnostic de maladies systémiques qui sont leur véritable début. Une insuffisance rénale aiguë, une hémorragie alvéolaire ou une autre défaillance d'organes sont des manifestations classiquement décrites mais qui peuvent être inaugurales.
Une des difficultés du clinicien est de porter un ou plusieurs diagnostics : celui conduisant à la prise en charge urgente et celui de la maladie de fond. Il y a certes des tests biologiques et immunologiques informatifs, mais bien souvent c'est la clairvoyance du clinicien et son analyse sémiologique qui permettront de progresser. Une fois le diagnostic connu, les hospitalisations d'urgence peuvent encore être sur la route du patient en raison de poussées de la maladie et de complications spécifiques ou iatrogènes. Chaque situation conduisant un malade aux urgences ou en unité de soins intensifs est délicate et originale, justifiant pleinement l'écriture de cet ouvrage.
À côté des formes graves des maladies, de poussées et de complications spécifiques, il ne faut pas oublier que la durée très prolongée de la prise en charge peut générer des complications plus ou moins difficiles à gérer. C'est notamment le cas des infections, des tumeurs ou des complications vasculaires tardives qui peuvent être responsables, par exemple, d'un accident vasculaire cérébral, d'une nécrose myocardique ou d'une insuffisance rénale qui peuvent survenir des décennies après la première poussée. La globalité des symptômes doit donc être prise en compte, tout au long d'une évolution souvent émaillée d'incidents requérant une prise en charge urgente. Des mesures préventives doivent aussi être mises en place.

Comme on le voit, la prise en charge des pathologies auto-immunes et systémiques est multiple, faisant appel à tous les intervenants hospitaliers, y compris ceux à même de contrôler les situations d'urgence.

Pr. Loïc Guillevin
Président de la Société de Médecine Interne

Préface

La médecine d'urgence a pour vocation d'accueillir, d'évaluer et de traiter tous les malades admis en urgence, quels que soient le motif d'admission et les comorbidités associées. Avec plus de 18 millions de malades se rendant aux services des urgences des établissements de santé français tous les ans, les urgentistes seront obligatoirement confrontés à des patients souffrant de maladies rares. Cette approche chiffrée justifie à elle seule la rédaction d'un ouvrage dont l'ambition est plurielle : permettre aux urgentistes de se familiariser avec les définitions et les classifications des maladies auto-immunes et des angéites en est un premier objectif louable ; préciser les complications spécifiques des traitements immunosuppresseurs susceptibles de nécessité un recours aux urgences complète l'ambition de l'ouvrage ; rappeler les complications spécifiques aiguës et les formes cliniques graves de maladies telles que le lupus, le syndrome des antiphospholipides ou encore la sclérodermie systémique parmi bien d'autres pathologies rares, fait partie des indispensables.

À la lecture des différents chapitres de l'ouvrage, l'objectif fixé par les auteurs est indiscutablement atteint. Il permettra aux urgentistes de mieux reconnaître ces maladies dont la rareté ne doit pas faire ignorer leur potentiel évolutif grave, de mieux appréhender leur complexité et de mieux articuler leur prise en charge en interface avec les internistes.

Cet ouvrage complète la collection des « Références en Médecine d'Urgence », il en appelle d'autres. Que les auteurs et coordonnateurs soient chaleureusement remerciés pour leur qualité rédactionnelle et assurés de l'intérêt que lui porteront les urgentistes.

Pr Jeannot Schmidt
Président de la Société Française de Médecine d'Urgence

Sommaire

Préface V
L. Guillevin

Préface VII
J. Schmidt

1. Définition et classification des maladies auto-immunes 1
J. London et L. Mouthon

2. Classification des vascularites systémiques 13
L. Guillevin, L. Mouthon et B. Terrier

3. Définition et classification des maladies héréditaires du métabolisme 27
E. Thervet

4. Traitements immunomodulateurs et complications spécifiques 43
L. Mouthon

5. Principaux immunosuppresseurs et complications spécifiques 65
L. Mouthon

6. Complications aiguës des syndromes lymphoprolifératifs 89
B. Arnulf

7. Complications aiguës de la sclérodermie systémique .. 109
A. Berezne, G. Bussone et L. Mouthon

8. Complications aiguës du lupus érythémateux systémique 125
B. Terrier et V. Le Guern

9. Complications aiguës des vascularites associées aux ANCA 139
P. Charles et X. Puéchal

10. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire 153
L. Galicier

11. Purpura vasculaire 173
H. Lévesque

12. Maladie des emboles de cholestérol 189
A. Karras et C. Trivin

13. Hémorragie intra-alvéolaire et syndrome pneumo-rénal 203
C. Mayaud, A. Parrot, M. Fartoukh et J. Cadranel

14. Complications ophtalmologiques aiguës des maladies systémiques 221
M. Guedj et D. Monnet

15. Syndrome des antiphospholipides 241
N. Costedoat-Chalumeau, G. Geri et J.-C. Piette

16. Thrombopénies immunologiques 261
M. Khellaf et B. Godeau

17. Drépanocytose et complications aiguës 279
A. Santin et B. Renaud

18. Myocardites et myopéricardites 303
C. Meune, L. Aïssou et F.-X. Goudot

19. Fibrose rétropéritonéale 317
Q. Raimbourg et E. Daugas

20. Microangiopathies thrombotiques 331
D. Grimaldi, F. Heshmati et F. Pène

21. Colites et iléites inflammatoires 349
D. Pateron, O. Gardy, C. Lejeune et A. Bourrier

22. Polymyosites et dermatomyosites en urgence 367
I. Marie

23. Maladies à éosinophiles en médecine d'urgence 385
J.-E. Kahn, G. Lefevre et F. Ackermann

24. La mucoviscidose de l'adulte aux urgences 399
J. Macey, C. Martin et P.-R. Burgel

25. Angiœdème bradykinique 413
N. Javaud et O. Fain

Postface 427
P. Hausfater

Définition et classification des maladies auto-immunes

1

J. LONDON ET L. MOUTHON

Points essentiels

- Les maladies auto-immunes sont des pathologies en rapport avec une dérégulation du système immunitaire.
- La preuve du caractère auto-immun d'une maladie est rarement obtenue et le nombre des maladies auto-immunes prouvées – c'est-à-dire pour lesquelles l'effecteur est identifié et peut transmettre la maladie – est restreint.
- Au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, on observe le plus souvent une perte de la fonction de l'organe cible qui relève uniquement d'un traitement substitutif.
- Au cours des maladies auto-immunes systémiques, l'expression clinique est très variée et le traitement fait le plus souvent appel aux corticoïdes, quelquefois en association à des immunosuppresseurs et/ou des immunomodulateurs.
- Devant la survenue d'un nouveau symptôme chez un patient atteint d'une maladie auto-immune, il faut évoquer une poussée de la maladie, une complication liée au traitement, en particulier une infection liée à l'immunosuppression et une autre pathologie, qu'il s'agisse d'une manifestation fréquente comme une pathologie thrombo-embolique ou une autre maladie auto-immune associée.

Introduction

Les maladies auto-immunes (MAI) sont la conséquence d'une dérégulation du système immunitaire entraînant une réponse immunologique inadaptée de l'organisme contre les antigènes du soi à l'origine d'un processus pathologique.

J. London et L. Mouthon (✉), Service de médecine interne, hôpital Cochin, 75014 Paris, Centre de Référence pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, AP-HP et Université Paris Descartes, Paris – e-mail : luc.mouthon@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

1

Les mécanismes à l'origine des MAI sont variés. En l'absence de toute pathologie, il existe chez l'individu sain des lymphocytes B et des lymphocytes T autoréactifs, ainsi que des autoanticorps. L'apparition de manifestations auto-immunes est en règle la conséquence d'un défaut de vigilance/contrôle du système immunitaire entraînant une rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi. Il peut s'agir d'un déficit quantitatif ou qualitatif de certaines populations de lymphocytes dont le rôle est de réguler le système immunitaire (les lymphocytes T régulateurs ou Treg) ou de l'émergence d'un clone lymphocytaire T ou B autoréactif, c'est-à-dire reconnaissant un autoantigène.

Il existe divers facteurs favorisant cette rupture de tolérance. On retrouve souvent un terrain génétique prédisposé : un patient présentant une MAI a souvent des antécédents familiaux de MAI, et un patient atteint d'une MAI est plus à risque de développer une autre MAI. À titre d'exemple, un patient qui a une thyroïdite auto-immune ou un diabète de type 1 est plus à risque de développer une maladie d'Addison. L'incidence de certaines MAI varie considérablement en fonction de la population ou de l'ethnie étudiée. De même, il existe parfois une forte corrélation entre certains groupes HLA et l'apparition d'une MAI comme dans la maladie cœliaque où plus de 95 % des patients sont porteurs du HLA DQ2 ou DQ8. Des études génétiques récentes ont mis en évidence des polymorphismes de plusieurs gènes impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire qui sont associés avec une ou plusieurs MAI. On peut mentionner comme exemple le lupus érythémateux systémique (LES) au cours duquel on a mis en évidence des polymorphismes de plusieurs gènes, notamment impliqués dans la voie des interférons de type I comme *IRF5* et dans la voie de la transduction du signal du récepteur lymphocytaire B ou T comme *PTPN22* [1, 2]. D'autres facteurs favorisants, notamment environnementaux, sont impliqués à la fois dans la survenue des MAI (par exemple la silice pour la sclérodermie systémique [ScS]) [3] et dans le déclenchement de poussées (comme les rayons ultraviolets pour le LES) [4]. Des toxiques et des médicaments peuvent favoriser certaines MAI comme on peut le voir dans le LES induit. Les facteurs hormonaux sont probablement également importants, même si cela n'a pas été formellement démontré, comme le suggèrent la prédominance féminine des personnes atteintes de MAI, l'aggravation de certaines MAI lors de la grossesse et la diminution habituelle de l'incidence après la ménopause. Les facteurs infectieux sont souvent retrouvés comme facteur déclenchant d'une MAI. Il s'agît parfois même d'un mécanisme majeur du fait d'un mimétisme moléculaire entre antigène du pathogène et antigène du soi. On peut prendre comme exemple le syndrome de Miller-Fischer, une forme particulière de syndrome de Guillain-Barré faisant suite à une infection à *Campylobacter jejuni*, au cours duquel ont été

mis en évidence des anticorps anti-gangliosides de type Gq1b qui reconnaissent à la fois la paroi de *C. jejuni* et des structures gangliosidiques au niveau des membranes de certaines neurones [5].

Classification de maladies auto-immunes

Critères de classification de Rose et Bona

En 1993, Rose et Bona, reprenant le postulat de Witebsky de 1957, ont proposé trois types de critères permettant d'établir l'origine auto-immune d'une maladie. Il s'agit de critères directs, indirects ou circonstanciels (tableau I) [6, 7].

Tableau I – Critères de définition d'une maladie auto-immune (d'après Rose et Bona).

1. Critère direct	Le critère direct est représenté par le transfert direct de la maladie d'un être humain à un autre ou de l'homme à l'animal (le receveur doit posséder un système immunitaire fonctionnel).
2. Critères indirects	Les critères indirects, en faveur du caractère auto-immun d'une maladie, sont observés grâce aux modèles animaux développant des maladies ayant des caractéristiques cliniques identiques ou proches de celles observées chez l'homme.
3. Critères circonstanciels	Ils définissent l'ensemble des données cliniques ou expérimentales soulignant le caractère auto-immun d'une maladie sans apporter la véritable preuve, comme la caractérisation d'une réaction auto-immune spécifique, ou l'activation de lymphocytes T en culture par un autoantigène.

Le critère direct nécessite la transmissibilité directe des lésions caractéristiques de la maladie d'un être humain à un autre ou de l'homme à l'animal (tableau II). Ainsi, l'injection de sérum d'un patient atteint d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) à un sujet sain a entraîné l'apparition d'une thrombopénie auto-immune chez ce dernier. Un mode de transfert particulier consiste en un passage des autoanticorps à travers le placenta en fin de grossesse, entraînant un transfert de la maladie de la mère au fœtus et/ou au nouveau-né comme au cours de la myasthénie ou de la maladie de Basedow. Dans certaines maladies bulleuses cutanées auto-immunes, le transfert d'anticorps de l'homme à la souris permet de transférer la maladie à la souris. Enfin, certaines MAI comme le diabète de type I peuvent être transmises à l'occasion d'une allogreffe de moelle osseuse. Dans la très grande majorité des cas, seules des MAI spécifiques d'organes remplissent le critère direct.

1

Tableau II – Exemple de maladies auto-immunes ayant été transférées d'un individu à un autre.

Maladies	Mécanismes impliqués	Donneurs	Receveurs	Méthode de transfert
PTI	autoanticorps	homme	homme	perfusion de sérum
Maladie de Basedow, Myasthénie aiguë PTI MPA Pemphigus vulgaire, lupus cutané néonatal BAV congénital associé aux anticorps anti-SSA	autoanticorps	mère	fœtus	transplacentaire
Pemphigus vulgaire Pemphigoïde bulleuse	autoanticorps	homme	animal	perfusion de sérum
PTI Thyroïdite de Hashimoto Myasthénie aiguë Diabète de type I	lymphocytes autoréactifs	homme	homme	allogreffe de moelle osseuse

BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; MPA : polyangéite microscopique ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; SSA : sicca syndrome A.

Le critère indirect consiste à reproduire dans un modèle animal une MAI ayant des caractéristiques cliniques identiques ou proches de celles observées chez l'homme. L'une des méthodes consiste à isoler l'autoantigène cible d'une MAI, et à réaliser une immunisation expérimentale de l'animal contre l'autoantigène équivalent. Beaucoup de MAI répondent à ce critère. Entre autres, on peut citer l'arthrite induite par le collagène de type II responsable d'un tableau proche de la polyarthrite rhumatoïde chez la souris et l'encéphalomyélite aiguë expérimentale induite par la protéine basique de la myéline reproduisant chez le rat ou la souris une sclérose en plaque (SEP).
Les critères circonstanciels consistent en la mise en évidence d'un effecteur auto-immun, qu'il s'agisse d'un autoanticorps, d'un clone lymphocytaire B ou T orientant vers une hypothèse auto-immune d'une pathologie sans apporter la preuve du caractère pathogène de cet effecteur.

Maladies auto-immunes systémiques et spécifiques d'organe

On distingue classiquement les MAI systémiques et les MAI spécifiques d'organe. Les MAI spécifiques d'organe sont caractérisées par une réaction immunologique dirigée spécifiquement contre un organe ou un tissu cible (par exemple, la maladie de Biermer dont l'organe cible est la muqueuse gastrique, l'anémie

hémolytique auto-immune dont la cible est le globule rouge, ou le syndrome de Goodpasture lorsque les anticorps sont dirigés contre le collagène de type IV, présent à la fois dans la membrane basale glomérulaire et alvéolo-capillaire, réalisant le syndrome pneumo-rénal). Les principales MAI spécifiques d'organe figurent dans le tableau III. Au cours des MAI non spécifiques d'organe, ou MAI systémiques, le processus auto-immun est dirigé vis-à vis de multiples organes ou de structures antigéniques retrouvées dans de nombreux organes. Dans ce groupe, on trouve en particulier les vascularites et les connectivites dont le chef de file est le LES.

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Les mécanismes d'action dans les MAI spécifiques d'organe sont variés, faisant appel à l'immunité l'immunité humorale et/ou cellulaire aboutissant à la destruction ou la dysfonction d'un tissu ou d'un organe cible. Les organes cibles sont le plus fréquemment les glandes endocrines, les éléments figurés du sang, le tissu conjonctif (peau essentiellement) et le système nerveux. Il peut s'agir d'une insuffisance de fonctionnement d'un organe, notamment d'une glande endocrine comme dans la thyroïdite de Hashimoto, ou d'une stimulation de sa fonction comme dans la thyroïdite de Basedow.
Il est fréquent que des MAI spécifiques d'organe s'associent chez un même patient, ou que l'on retrouve des antécédents familiaux d'une ou plusieurs MAI. Des associations de MAI spécifiques d'organe peuvent parfois s'intégrer dans le cadre d'une véritable polyendrocrinopathie auto-immune (PEAI). Un cas particulier est la PEAI de type 1 ou syndrome APECED associant une PEAI (maladie d'Addison, hypoparathyroïdie, diabète de type 1…), une candidose et une dystrophie ectodermique survenant chez l'enfant. Il s'agit-là d'une maladie monogénique par mutation du gène codant pour la protéine AIRE (*Autoimmune Regulator*) dont le rôle est d'activer la transcription des antigènes du soi qui seront présentés par les cellules épithéliales thymiques lors de la sélection négative des lymphocytes T autoréactifs dans le thymus (mécanisme de tolérance centrale). La mutation du gène AIRE, en empêchant la sélection négative des lymphocytes T autoréactifs est responsable de la survenue de plusieurs MAI spécifiques d'organe [8, 9]. Un autre modèle de mutation monogénique responsable d'une association de MAI est le syndrome IPEX (immunodérégulation, poly-endocrinopathie, entéropathie auto-immune, liées au chromosome X) qui se manifeste chez de jeunes enfants de sexe masculin. La mutation du gène FOXP3 situé sur le chromosome X est responsable de la maladie [10, 11]. Ce gène code pour un facteur de transcription indispensable au développement des lymphocytes T régulateurs, dont le défaut est à l'origine des très nombreuses MAI chez ces patients [12].

Tableau III – Liste des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

Pathologie auto-immune	Cible antigénique	Conséquence
Glandes endocrines		
Diabète type 1	GAD, îlots de Langerhans, insuline et IA2 (Tyrosine phosphatase)	Destruction des cellules bêta des îlots de Langherans, insulinopénie, diabète sucré
Thyroïdite de Hashimoto	Thyroglobuline et thyroperoxydase	Hypothyroïdie
Maladie de Basedow	Récepteur de la TSH	Hyperthyroïdie
Maladie d'Addison	Enzymes de la glande surrénale impliquées dans la synthèse des stéroïdes : P45oc21, P45oscc et P45oc17	Insuffisance surrénalienne lente
Hépato-biliaire et digestif		
Maladie cœliaque	Transglutaminase	Diarrhée chronique en présence de gluten
Cirrhose biliaire primitive	Composant E2 du complexe pyruvate déshydrogénase de la mitochondrie (cible des anticorps anti-mitochondrie de type II)	Cirrhose
Hépatite auto-immune	Type I : muscle lisse (actine) Type II : cytochrome CYP2D6 (cible des anti-microsomes de foie et de rein ou anti-LKM1)	Hépatite aiguë Cirrhose
Maladie de Biermer	Facteur intrinsèque	Carence en vitamine B12, anémie, syndrome cordonal postérieur
Hématologie		
PTT acquis auto-immun	ADAMTS 13	Microangiopathie thrombotique
AHAI	Rhésus, bande 3, glycophorine A (si anticorps chaud), antigène I (si agglutinine froides)	Anémie hémolytique par lyse des hématies
PTI	Glycoprotéines de la membrane plaquettaire (souvent GP IIb-IIIa)	Destruction des plaquettes, syndrome hémorragique
Neutropénie auto-immune	Récepteur pour le fragment Fc des IgG de type 3b ou CD16	Neutropénie, infections opportunistes
Érythroblastopénie auto-immune	EPO	Érythroblastopénie
Neuromusculaires		
Myasthénie	Récepteur de l'acétylcholine et MUSK	Fatigabilité musculaire à l'effort

Pathologie auto-immune	Cible antigénique	Conséquence
Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton	Canaux calciques voltages-dépendants (VGCC) de type P/Q	Fatigabilité musculaire à l'effort
SEP	Canal potassique KIR4.1	Lésions démyélinisantes du système nerveux central
Syndrome de la personne raide	*Glutamic acid decarboxylase* (GAD), amphiphysine	Rigidité musculaire
Syndrome de Guillain-Barré	Gangliosides (GM1, GM1b, GD1a et GalNAc-GD1a)	Neuropathie démyélinisante ou axonale
Polyneuropathies associées à une IgM monoclonale anti-MAG	MAG	Neuropathie démyélinisante
Neuropathie paranéoplasique	Hu, Ri, Yo	Neuropathie, encéphalopathie
Cutanée		
Vitiligo	Antigènes des mélanocytes	Dépigmentation
Pemphigoïde bulleuse	Protéine de 180 (BP180) ou de 230 kDa (BP230) de l'hémidesmosome	Lésions cutanées bulleuses
Pemphigus vulgaire	Desmogléine 3	Lésions cutanées bulleuses
Pemphigus superficiels (séborrhéique et foliacé)	Desmogléine 1 (ou cadhérine épithéliale de 160 kDa)	Lésions cutanées bulleuses
Pemphigus paranéoplasique	Desmoplakines, desmogléines, autres	Lésions cutanées bulleuses
Pemphigoïde gravidique (ou *Herpes gestationis*)	Antigène de 180 kDa de l'hémidesmosome	Lésions cutanées bulleuses
Épidermolyse bulleuse acquise	Collagène VII	Lésions cutanées bulleuses
Dermatose linéaire à IgA	fragment protéolytique de la BP180, de poids moléculaire 97 ou 120 kDa	Lésions cutanées bulleuses
Pneumo-rénal		
Syndrome de Goodpasture	Domaine non collagène de la chaîne α3 du collagène de type IV	Glomérulonéphrite, hémorragie intra-alvéolaire
Ophtalmologique		
Rétinochoroïdopathie de Birdshot	Antigène S rétinien	Baisse de la vision

ADAMTS13 : *A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 number 13.*
AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; EPO : érythropoïétine ; GAD : *Glutamic Acid Decarboxylase* ; MAG : glycoprotéine associée à la myéline ; MUSK : récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SEP: sclérose en plaques.

Dans les MAI spécifiques d'organe, s'il s'agit d'une atteinte glandulaire endocrine, dans la majorité des cas, au moment où le diagnostic est posé, la glande est détruite et la maladie n'est pas accessible à un traitement corticoïde ou immunosuppresseur. Ainsi, le traitement d'une MAI spécifique d'organe va constituer en une opothérapie substitutive : hormones thyroïdiennes dans le Hashimoto, insuline dans le diabète, hydrocortisone dans la maladie d'Addison. De même, lorsqu'il s'agit d'une stimulation de la fonction de l'organe, on utilise des traitements spécifiques inhibant sa fonction : antithyroïdiens de synthèse dans la maladie de Basedow.
Dans certaines MAI spécifiques d'organe, la SEP ou dans les cytopénies auto-immunes, un traitement substitutif n'est pas possible ou inefficace et un traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur est nécessaire.

Maladies auto-immunes systémiques

Dans les MAI systémiques, les mécanismes mis en jeux sont souvent plus complexes, et les mécanismes lésionnels peuvent différer en fonction de l'organe touché. En effet, on ne retrouve pas une cible antigénique unique comme c'est le cas des MAI spécifiques d'organe.
Parmi ces MAI non spécifiques d'organe, on distingue le groupe des vascularites systémiques. Le processus auto-immun dans ce cas touche la paroi des vaisseaux et va être responsable du caractère systémique de la maladie, pouvant affecter n'importe quel organe. On classe classiquement les vascularites selon la taille des vaisseaux atteints et selon le caractère primitif ou secondaire de la vascularité [13]. Le tableau clinique varie considérablement selon le calibre des vaisseaux atteints, le caractère granulomateux ou non de l'infiltrat inflammatoire, le type cellulaire impliqué dans l'inflammation vasculaire (par exemple, mise en jeux des polynucléaires éosinophiles dans la vascularite de Churg et Strauss). Certaines vascularites sont associées de manière forte à la présence de marqueurs d'auto-immunité. Il peut s'agir des vascularites associée aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) comme la granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement nommée maladie de Wegener), la polyangéite microscopique (MPA), et parfois la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) (anciennement nommée maladie de Churg et Strauss) [13, 14]. Dans ce groupe de vascularites, la cible antigénique des ANCA est associée à un tableau clinique préférentiel : ANCA anti-protéinase 3 (PR3) dans la GPA, et ANCA anti-myéloperoxidase (MPO) dans la MPA ou dans l'EGPA. Un autre groupe de vascularites s'associant à des marqueurs d'auto-immunité est constitué

par les vascularites associées aux cryoglobulinémies. Il s'agit dans ce cas des cryoglobulinémies mixtes dans lesquelles on retrouve au sein d'un composant polyclonal une immunoglobuline monoclonale (cryoglobulinémie de type II) ou polyclonale (type III) précipitant au froid, en règle générale une IgM avec activité facteur rhumatoïde, c'est-à-dire avec activité autoanticorps dirigée contre une IgG [15]. La présence de complexes immuns circulants est à l'origine de la vascularite. Dans les trois quarts des cas, les vascularites des cryoglobulinémies surviennent dans le contexte d'une infection par le virus de l'hépatite C.

Parmi ces MAI non spécifiques d'organe, on trouve également les connectivites. Elles sont en général caractérisées par la présence d'autoanticorps : anticorps anti-nucléaires et, selon leur spécificité, anticorps anti-ADN natif, anti-Sm, anti-nucléosome ou antihistones (dans le LES), anti-SSA ou SSB (dans le syndrome de Gougerot-Sjögren), anticorps anti-topoisomérase 1 (anti-Scl70), anti-centromère ou anti-ARN polymérase III (dans la ScS), antiribonucléoprotéine (RNP) (dans les connectivites mixtes), antisynthétases (dans les myopathies inflammatoires). L'expression clinique varie considérablement d'une maladie à l'autre avec cependant des recoupements et des formes frontières, notamment dans les connectivites mixte. Une même maladie peut avoir une présentation très différente d'un patient à l'autre.

Dans les MAI systémiques, selon le moment de la prise en charge, l'organe cible est plus ou moins détruit par le processus auto-immun et sa fonction plus ou moins préservée. Lorsque la fonction de l'organe atteint est conservée, ou qu'elle peut récupérer, il y a un intérêt majeur à l'emploi d'un traitement immunosuppresseur ou corticoïde. Ainsi, la survenue d'une glomérulonéphrite rapidement progressive au cours des vascularites associées aux ANCA est-elle une indication à un traitement immunosuppresseur en urgence dans le but de préserver la fonction rénale [16]. En revanche, une atteinte rénale classe VI dans un LES, c'est-à-dire une glomérulosclérose, ne bénéficiera pas de l'effet potentiel d'un traitement immunosuppresseur ou corticoïde car le rein est détruit et sa fonction définitivement compromise, sous réserve bien entendu que la maladie ne soit pas active par ailleurs. Le principe du traitement est alors symptomatique, c'est-à-dire de limiter la progression inéluctable vers l'insuffisance rénale chronique terminale (mesures de néphroprotection), et le cas échéant de réaliser un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation rénale).

L'objectif du traitement corticoïde ou immunosuppresseur est de contrôler la réponse immunitaire, pour diminuer les manifestations cliniques liées à l'auto-immunité. Il peut s'agir d'un traitement ayant une action globale non spécifique sur le système immunitaire comme les corticoïdes, ou plus ciblée, comme le rituximab qui cible spécifiquement le lymphocyte B [17] ou encore

des traitements immunomodulateurs comme l'hydroxychloroquine ou les immunoglobulines intraveineuses [18, 19]. Dans les cas les plus graves, les échanges plasmatiques peuvent s'avérer très utiles, permettant une élimination transitoire des autoanticorps et des cytokines pro-inflammatoires.

Principes de prise en charge des maladies auto-immunes

En dehors des MAI spécifiques d'organe touchant une glande endocrine, pour lesquelles le traitement se limite souvent au traitement substitutif de l'insuffisance fonctionnelle de l'organe atteint, le traitement des MAI consiste en règle générale en une corticothérapie en association à un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur en fonction de la sévérité. L'objectif à court terme est la prise en charge de la poussée et le contrôle de la maladie. À long terme, il s'agit de diminuer la fréquence et l'intensité des poussées en introduisant un traitement de fond et de limiter les conséquences fonctionnelles et la morbidité. L'éviction des facteurs aggravants, notamment environnementaux, est également primordiale.

Devant l'apparition de nouveaux symptômes chez un patient suivi pour une MAI, il faut savoir discuter trois principales étiologies : une poussée de la MAI, une complication liée au traitement immunosuppresseur et une autre pathologie.

Un nouveau symptôme doit faire évoquer une poussée de la maladie. Par exemple, chez un patient avec antécédent de néphropathie glomérulaire secondaire à une vascularite ANCA-positive qui présente un déficit neurologique focal brutal, une poussée de sa vascularite est un diagnostic à éliminer. Mais le diagnostic de poussée de la MAI n'est pas toujours évident. Par exemple, un patient suivi pour une atteinte rénale de vascularite ANCA-positive qui se présente aux urgences avec une toux et de la fièvre peut avoir aussi bien une complication infectieuse qu'une poussée de la maladie sous la forme d'une hémorragie intra-alvéolaire.

Il faut toujours se poser la question d'une complication liée au traitement immunosuppresseur devant l'apparition d'un nouveau symptôme. En premier lieu, du fait de l'immunodépression induite, une infection doit systématiquement être évoquée et des germes opportunistes doivent être recherchés selon le degré d'immunosuppression. Il est parfois très difficile de faire la part des choses entre poussée de la maladie et complication secondaire au traitement comme lors de l'apparition d'une pneumopathie interstitielle chez un patient traité par méthotrexate [20]. Dans ce cas, il peut s'agir d'une atteinte spécifique de la maladie de fond (s'il s'agit

d'une ScS ou d'une myopathie inflammatoire), d'une complication infectieuse (germes intracellulaires, pneumocystose, etc.) ou d'une complication spécifique du traitement que représente la pneumopathie interstitielle induite par le méthotrexate.

La troisième étiologie à évoquer est une autre pathologie, qu'il s'agisse d'une autre MAI ou d'une complication fréquemment rencontrée dans la population générale. On peut citer l'exemple du LES où une dyspnée peut faire suite à une poussée de la maladie (pleurésie, péricardite), à une MAI associée (anémie hémolytique auto-immune ou embolie pulmonaire dans le cadre d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides) ou à une complication infectieuse liée au traitement immunosuppresseur (pneumopathie infectieuse). Il est important de mentionner que même dans des pathologies au cours desquelles les embolies pulmonaires ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale, comme par exemple dans la ScS, une dégradation de la fonction respiratoire devra amener dans certains cas à évoquer la possibilité d'une embolie pulmonaire pour l'éliminer.

Conclusion

Les MAI sont des pathologies en rapport avec une dérégulation du système immunitaire. La preuve du caractère auto-immun est rarement obtenue et le nombre des MAI prouvées est restreint. On distingue les MAI spécifique d'organe des MAI systémiques. Dans le premier cas, il existe le plus souvent une destruction de la fonction de l'organe pouvant parfois bénéficier d'un traitement substitutif seul. Dans le deuxième cas, l'expression clinique est beaucoup plus variée et le traitement fait toujours appel aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs ou aux immunomodulateurs. Devant la survenue d'un nouveau symptôme chez un patient atteint d'une MAI, il faut toujours savoir évoquer une poussée de la maladie, une complication notamment infectieuse liée au traitement et une autre pathologie, qu'il s'agisse d'une manifestation fréquente comme une manifestation thrombo-embolique ou une autre MAI associée.

Références

1. Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC *et al.* (2006) A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. Nat Genet 38: 550-5
2. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA *et al.* (2004) Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. Am J Hum Genet 75: 504-7

3. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA (2010) Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. Int Arch Occup Environ Health 83: 763-9
4. Kuhn A, Beissert S (2005) Photosensitivity in lupus erythematosus. Autoimmunity 38: 519-29
5. Yuki N (2001) Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. Lancet Infect Dis 1: 29-37
6. Rose NR, Bona C (1993) Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today 14: 426-30
7. Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine Jr, Egan RW (1957) Chronic thyroiditis and autoimmunization. J Am Med Assoc 164: 1439-47
8. Nagamine K, Peterson P, Scott HS *et al*. (1997) Positional cloning of the APECED gene. Nat Genet 17: 393-8
9. Finnish-German APECED Consortium (1997) An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Nat Genet 17: 399-403
10. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F *et al*. (2001) The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet 27: 20-1
11. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J *et al*. (2001) X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. Nat Genet 27: 18-20
12. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S (2003) Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science 299: 1057-61
13. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al*. (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37: 187-92
14. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S *et al*. (1985) Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 23: 425-9
15. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M (1974) Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 57: 775-88
16. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P (2011) The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore) 90: 19-27
17. Boross P, Leusen JHW (2012) Mechanisms of action of CD20 antibodies. Am J Cancer Res 2: 676-90
18. Kazatchkine MD, Kaveri SV (2001) Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 345: 747-55
19. Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW *et al*. (2009) Intravenous immunoglobulins--understanding properties and mechanisms. Clin Exp Immunol 158 (Suppl 1): 2-13
20. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP 3rd (2001) Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 18: 243-52

Classification des vascularites systémiques

2

L. GUILLEVIN, L. MOUTHON ET B. TERRIER

Points essentiels

- Les vascularites systémiques sont un groupe de maladies inflammatoires des vaisseaux de divers calibres dont les mécanismes et l'expression clinique sont différents.
- On peut décrire les maladies selon la taille des vaisseaux, la pathogénie ou l'histologie.
- On isole les vascularites à cellules géantes, qui regroupent la maladie de Horton et la maladie de Takayasu et les vascularites nécrosantes qui sont nombreuses et de mécanismes variables, qu'il s'agisse des vascularites associées aux ANCA ou des vascularites d'autres mécanismes comme les maladies à complexes immuns.
- Classer les vascularites a l'intérêt majeur de permettre de choisir un traitement adapté à l'expression de la maladie et à son évolution.
- À l'occasion de la révision de la classification de Chapel Hill, la dénomination de certaines vascularites associées aux ANCA change : le granulomatose de Wegener s'appelle désormais granulomatose avec polyangéite et le syndrome de Churg et Strauss s'appelle granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Introduction

Au premier abord, classer les vascularites peut apparaître complexe, voire rébarbatif. Cependant, les classifications anciennes et peu pratiques ont laissé la place à un système de classification et de définitions qui rend plus compréhensible l'approche de ces maladies. Le groupe des vascularites est hétérogène, comprenant des angéites non nécrosantes, comme la maladie de Takayasu et l'artérite à cellules géantes, et des angéites nécrosantes comme la périartérite noueuse (PAN), la maladie de Kawasaki, la granulomatose avec polyangéite (GPA) (autrefois nommée granulomatose de

L. Guillevin, L. Mouthon (✉) et B. Terrier, Service de médecine interne, hôpital Cochin, 75014 Paris, Centre de Référence pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, AP-HP et Université Paris Descartes, Paris – e-mail : luc.mouthon@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

Wegener) (GPA), le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch ou la granulomatose éosinophilique avec polyangéïte (EGPA), autrefois appelée syndrome de Churg et Strauss (SCS). Classer les maladies a une finalité clinique, pathogénique et thérapeutique. Au sein d'un groupe de vascularites, les critères de classification permettent de reconnaître la maladie. La pathogénie est également différente d'une vascularite à l'autre et une meilleure compréhension des mécanismes est susceptible de conduire à des traitements distincts, adaptés et plus efficaces. Nous aborderons ici les principaux aspects de classification des vascularites et préciserons leurs points communs et leurs différences [1].

Définition et classification des vascularites

Définition

Sous le terme de vascularites systémiques, on désigne un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire, intéressant aussi bien l'endothélium que la média ou l'adventice. Les sténoses ou l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération intimale sont la traduction de l'atteinte de l'endothélium vasculaire.

Définir le calibre des vaisseaux est essentiel. On entend par vaisseaux de gros calibre l'aorte et ses branches de division. Ces vaisseaux sont en général effectivement de gros diamètre, mais certaines des branches de l'aorte sont de petite taille, comme les artères intercostales. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscèrales et leurs branches de division. Les vaisseaux de petit calibre regroupent les artérioles, les capillaires et les veinules et sont intraparenchymateux. Un chevauchement avec des artères de moyen calibre et les veines peut être observé.

Classification

La plupart des classifications prennent en compte des critères cliniques et histologiques. Le type de l'atteinte vasculaire (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ou d'un granulome extravasculaire) est également important et complète la notion purement morphologique de calibre des vaisseaux.

En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi une classification des principales vascularites systémiques [2-4] fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques. Il est important de mentionner que les critères de classification ne doivent pas être utilisés comme critères diagnostiques car ils ne permettent que

de distinguer des maladies dont le diagnostic principal, la vascularite, a déjà été fait. Nous mentionnerons sous forme de tableaux certains des critères de classification des principales vascularites nécrosantes.

Tableau I – Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, États-Unis, 1993.

Vascularites des vaisseaux de gros calibre	
• Artérite à cellules géantes (artérite temporale)	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. *Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.*
• Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. *Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.*
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	
• Périartérite noueuse	Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules.
• Maladie de Kawasaki	Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à une syndrome lympho-cutanéo-muqueux. *Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.*
Vascularites des vaisseaux de petit calibre	
• Granulomatose de Wegener**	Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérioles, artères). Glomérulonéphrite nécrosante fréquente.
• Syndrome de Churg et Strauss**	Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie.
• Polyangéite microscopique**	Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *Peut atteindre les artères de petit et moyen calibres. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.*
• Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein	Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.*
• Cryoglobulinémie mixte essentielle	Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.*
• Vascularites cutanées leucocytoclasiques	Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

* Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatique, coronaires et mésentériques). Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intraparenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles. Certaines vascularites des gros et petits vaisseaux peuvent atteindre les vaisseaux de moyen calibre mais les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ne doivent pas attteindre de vaisseaux plus petit que les artères. En italique, les éléments fréquents mais non essentiels.
** Association fréquente aux ANCA.

En 1994, la nomenclature de Chapel Hill [5] (tableau I) s'est imposée comme le système de classification de référence. Les vascularites sont classées en fonction de la taille des vaisseaux : vascularites non nécrosantes des gros vaisseaux (artérite de Takayasu et artérite à cellules géantes de Horton), vascularites des artères de moyen calibre (périartérite noueuse [PAN] ou maladie de Kussmaul-Maier et artérite de Kawasaki), vascularite des vaisseaux de petit calibre, comportant les artérites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite et éosinophilie ou angéite granulomateuse de Churg-Strauss, et granulomatose avec polyangéite ou maladie de Wegener). Les vascularites des maladies autoimmunes (connectivites), les vascularites des cryoglobulinémies et le purpura rhumatoide, font partie de ce groupe.
Près de 20 ans après, en janvier 2013, vient d'être publiée une nouvelle version de cette nomenclature qui prend en compte les progrès effectués dans la compréhension de ces maladies.

Principales vascularites

On distinguera deux groupes de maladies : les artérites à cellules géantes et les vascularites nécrosantes.

Maladie de Takayasu

C'est la plus fréquente des artériopathies inflammatoires du sujet de moins de 50 ans, essentiellement de sexe féminin. C'est une aorto-artérite non spécifique touchant l'aorte, les artères qui en naissent et les artères pulmonaires. L'atteinte de la crosse aortique est responsable de la rétinopathie ischémique, des complications neurologiques et de l'atteinte axillo-sous-clavière qui est classiquement à l'origine de l'abolition des pouls aux membres supérieurs. L'atteinte de l'aorte thoraco-abdominale se traduit, le plus souvent, par une hypertension rénovasculaire par sténose uni- ou bilatérale des artères rénales. Cette vascularite n'est pas nécrosante et ou trouve des cellules géantes au sein de la paroi vasculaire. On distingue différentes formes en fonction de la topographie des atteintes vasculaires.

Artérite à cellules géantes (maladie de Horton)

Cette vascularite, particulière par sa topographie, atteint préférentiellement les artères de gros et moyen calibres, principalement du

territoire céphalique. Elle est en fait plus diffuse comme le montrent la clinique et les explorations d'imagerie. Histologiquement, l'atteinte vasculaire intéresse les trois tuniques, avec un infiltrat inflammatoire essentiellement mononucléé, une destruction du tissu élastique et une réaction histiocytaire à son contact. On observe un épaississement intimal constitué d'une prolifération fibroblastique, et des cellules géantes sont observées au contact de la limitante élastique interne. La maladie de Horton survient dans la majorité des cas chez les sujets âgés de plus de 50 ans. Sa présentation clinique, très polymorphe, impose de pratiquer, comme pour toute vascularite, une biopsie afin d'en affirmer le diagnostic, d'autant plus qu'il n'existe aucun biomarqueur spécifique au cours de cette affection.

Périartérite noueuse

La PAN touche les artères de petit et moyen calibres, avec des lésions segmentaires et transmurales siégeant volontiers au niveau des bifurcations artérielles. L'architecture normale de la paroi vasculaire est détruite, et la lésion peut être le siège d'une dilatation anévrismale, pouvant être objectivée par une artériographie, ou d'une thrombose. L'American College of Rheumatology a établi des critères de classification [2] (tableau II) qui, malheureusement, ne permettent pas de la distinguer de la polyangéite microscopique.

Tableau II – Périartérite noueuse. Critères de l'American College of Rheumatology (1990).

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 3 des 10 critères suivants permet le classement comme périartérite noueuse avec une sensibilité de 82 % et une spécificité de 86 %.
Amaigrissement > 4 kg
Livedo reticularis
Douleur ou sensibilité testiculaire
Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs
Mono- ou polyneuropathie
Pression diastolique > 90 mmHg
Insuffisance rénale (urée > 400 mg/L ou créatininémie > 15 mg/L)
Marqueurs sériques de l'hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBs)
Anomalies artériographiques (anévrysmes et/ou occlusions des artères viscérales)
Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

Maladie de Kawasaki

Il s'agit d'une vascularite des artères de gros et moyen calibre, d'étiologie inconnue, qui touche préférentiellement le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans, beaucoup plus rarement l'adulte. La maladie de Kawasaki se traduit initialement comme un syndrome adéno-cutanéo-muqueux fébrile. Sa gravité est liée au développement d'anévrismes coronaires. L'atteinte cardiaque peut être responsable de mort subite mais, en règle générale, la maladie est de bon pronostic. La plupart des enfants guérissent grâce à la perfusion d'immunoglobulines intraveineuse qui doivent être débutées dans les neuf jours suivant les premiers symptomes de la maladie.
Trois vascularites nécrosantes, qui affectent toutes des vaisseaux de petit calibre, sont associées à la présence d'ANCA. Elles sont décrites ci-dessous.

Polyangéite microscopique

C'est une vascularite touchant les vaisseaux de petit calibre, sans granulome extravasculaire. La capillarite est responsable d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire (fig. 1). S'y associent d'autres atteintes viscérales touchant surtout la peau (fig. 2), les muscles, les articulations, le poumon (hémorragie alvéolaire) et l'appareil digestif. Une certaine confusion a longtemps régné entre PAN et polyangéite microscopique, alors que ces deux maladies sont distinctes et ont des mécanismes pathogéniques différents, la polyangéite étant associée aux ANCA de type anti-myéloperoxydase (anti-MPO).

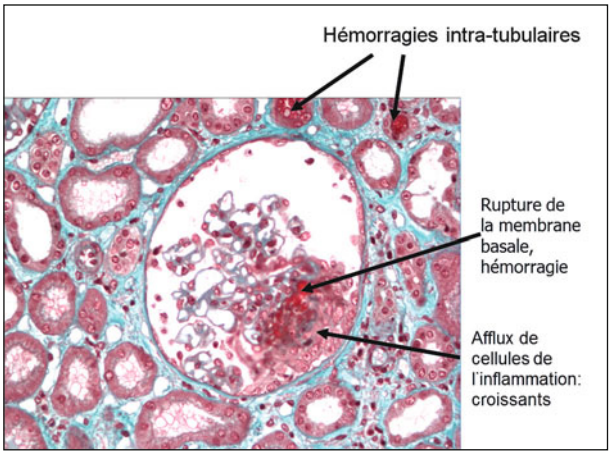


Fig. 1 – Vascularite associée aux ANCA : glomérulonéphrite extracapillaire. Rupture de la membrane basale glomérulaire. Présence de cellules inflammatoires dans la chambre urinaire réalisant un aspect de glomérulonéphrite en croissant. Hémorragies intratubulaires.



Fig. 2 – Polyangéite microscopique : purpura vasculaire nécrotique.

Angéite granulomateuse allergique ou granulomatose avec polyangéite et éosinophilie ou syndrome de Churg et Strauss

Elle se caractérise, cliniquement, par l'existence d'un asthme grave, d'une hyperéosinophilie sanguine et d'une angéite nécrosante touchant les artères de petit calibre, les capillaires et les veinules. Des infiltrats à éosinophiles et des granulomes gigantocellulaires, périvasculaires et surtout extravasculaires, s'associent aux lésions vasculaires. Les trois éléments histologiques (nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, infiltrats tissulaires à éosinophiles et granulomes extravasculaires), caractéristiques de l'affection, ne coexistent pas toujours sur le même site biopsique. Les critères de classification de l'ACR sont énoncés au tableau III.

Tableau III – Syndrome de Churg et Strauss. Critères de l'American College of Rheumatology (1990).

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %.
Asthme
Éosinophilie sanguine ≥ 10 %
Antécédent d'allergie
Infiltrats pulmonaires labiles
Douleur ou opacité sinusienne
Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Granulomatose avec polyangéite (anciennement nommée granulomatose de Wegener)

Il s'agit d'une vascularite systémique dont les lésions siègent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures, du poumon et des reins. La triade histologique classique de la GPA associe des granulomes, une vascularite nécrosante et/ou granulomateuse des artères de petit calibre et des veines, et une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune segmentaire et focale associée à une prolifération extracapillaire. Les ANCA sont présents dans environ 90 % des GPA actives, il s'agit typiquement de c-ANCA ayant une spécificité anti-protéinase 3 (PR3). Dans 10 à 20 % des cas, des anticorps anti-MPO sont mis en évidence. Les critères de classification de l'ACR sont mentionnés dans le tableau IV [4].

Tableau IV – Granulomatose de Wegener. Critères de l'American College of Rheumatology (1990).

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %.
Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)
Mono- ou polyneuropathie
Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)
Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)

Angéite d'hypersensibilité ou vascularite leucocytoclasique

Le terme angéite d'hypersensibilité n'est plus utilisé aujourd'hui. Il recouvre les vascularites des petits vaisseaux, d'origine probablement allergique et présentant histologiquement de la leucocytoclasie vasculaire. La plupart des angéites d'hypersensibilité répondent à l'éviction de l'agent causal, le plus souvent un médicament.

Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch

Cette vascularite est le plus souvent présente chez l'enfant, touchant essentiellement la peau, le tube digestif, les articulations et les reins. La présentation clinique habituelle est un purpura vasculaire infiltré, siégeant aux membres inférieurs, parfois aux mains et

à la face, favorisé par l'orthostatisme associé à des arthralgies et des douleurs abdominales [6]. Histologiquement, le purpura rhumatoïde est caractérisé par une vascularite aiguë des artérioles et des veinules du derme superficiel et de l'intestin. En immunofluorescence, il existe des dépôts d'IgA dans la paroi des artérioles et des glomérules rénaux. Le pronostic, habituellement bon, dépend de la gravité de l'atteinte rénale (néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'IgA) et de la sévérité des atteintes digestives. Ces dernières sont habituellement bénignes chez l'enfant mais constituent la première cause de mortalité chez l'adulte.

Maladie de Buerger

Appelée aussi thrombo-angéite oblitérante, c'est une vascularite des hommes jeunes, tabagiques, touchant principalement les artères et les veines de moyen et petit calibres des quatre membres, exceptionnellement les vaisseaux cérébraux et viscéraux. Sur l'artériographie, l'atteinte des artères sous-poplitées est presente dans plus de 80 % des cas.

Vascularites des cryoglobulinémies

Les cryoglobulinémiques sont des immunoglobulines sériques précipitant à des températures inférieures à 37 °C. Elles se manifestent le plus souvent pas un infiltrat péri-vasculaire des cellules mononucléées, sans atteinte de la paroi en elle-même. Elles peuvent cependant se manifester aussi par une vascularite caractérisée histologiquement par une nécrose fibrinoïde de la paroi des petits vaisseaux, avec un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles dont certains peuvent être pycnotiques (leucocytoclasie). Il existe des dépôts hyalins intravasculaires avec, en immunofluorescence, un dépôt d'immunoglobulines dont la composition est celle du cryoprécipité. On distingue trois types de cryoglobulines. Les *cryoglobulines de type I* sont composées d'immunoglobulines monoclonales, le plus souvent d'isotype IgM, plus rarement IgG ; elles s'observent au cours des hémopathies lymphoïdes. Ces cryoglobulinémies de type I ont des manifestations vasculaires essentiellement thrombotiques et n'induisent que peu de vascularites. Dans 75 % des cas, les cryoglobulines sont mixtes, composées d'au moins deux variétés d'immunoglobulines. Les *cryoglobulines mixtes de type II*, avec un composant monoclonal, sont le plus souvent IgM kappa-IgG ; le constituant monoclonal est l'IgM possédant une activité anti-IgG (reconnaissant la portion constante des IgG). Les *cryoglobulines mixtes de type III* n'ont pas de constituant monoclonal individualisé et sont habituellement composées d'IgM et d'IgG polyclonales, quelquefois également d'IgA.

Les cryoglobulinémies mixtes s'observent au cours des affections auto-immunes (syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde) et des hémopathies lymphoïdes B, mais beaucoup plus fréquemment au cours d'infections chroniques dont l'hépatite chronique C dont le virus est retrouvé dans plus de 80 % des cas des cryoglobulinémies de type II et III. Ces vascularites de cryoglobulinémies sont rares et ne surviennent que chez une infime minorité des patients infectés par le virus de l'hépatite C.

Vascularites associées aux cancers et hémopathies

L'association vascularites–maladies malignes est rare. Bien que le caractère paranéoplasique de ces vascularites ne puisse toujours être affirmé, l'évolution parallèle des deux pathologies suggère un lien de causalité. La survenue de la vascularite peut parfois précéder de plusieurs mois la découverte du cancer. Plusieurs types de vascularites peuvent être observées, les plus fréquentes étant les vascularites leucocytoclasiques ; des vascularites du type de la PAN (au cours des leucémies à tricholeucocytes par exemple), des vascularites granulomateuses et des purpuras rhumatoïdes ont été observées. Les manifestations cutanées et la fièvre sont les symptômes les plus courants, les atteintes articulaires ou neurologiques périphériques étant moins fréquentes. Les hémopathies associées aux vascularites sont principalement les leucémies à tricholeucocytes et les myélodysplasies, ainsi que les lymphomes malins, hodgkiniens ou non. Quant aux tumeurs solides, elles sont préférentiellement bronchiques, coliques ou rénales. L'évolution de la vascularite est généralement marquée par une corticosensibilité et une autonomie vis-à-vis de la néoplasie sous-jacente. Le mécanisme de ces vascularites est inconnu.

Apport des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Les ANCA sont une nouvelle famille d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Ils ont une forte spécificité pour le groupe des vascularites nécrosantes systémiques.
Les ANCA sont retrouvés dans un groupe limité de vascularites, qui sont toutes des vascularites des vaisseaux de petit calibre. Il s'agit de la granulomatose avec polyangéite (anciennement nommée granulomatose de Wegener), de la polyangéite microscopique et de la granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (anciennement

nommée angéite granulomateuse de Churg et Strauss). Bien que des ANCA aient été décrits au cours d'autres affections (rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn, cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire primitive), leur spécificité pour le groupe des vascularites nécrosantes systémiques et/ou des glomérulonéphrites rapidement progressives pauci-immunes est très élevée, proche de 100 %.

Détection des ANCA

La méthode permettant la détection des ANCA est l'immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires fixés dans l'alcool. Deux types de fluorescence sont observés :

– une fluorescence *cytoplasmique* des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, appelée c-ANCA ;

– une fluorescence *périnucléaire* des polynucléaires, appelée p-ANCA.

Lorsque l'aspect en immunofluorescence ne correspond ni à celui des c-ANCA, ni à celui des p-ANCA, il est par convention atypique ou x-ANCA.

L'identification des antigènes cibles des ANCA, par des tests ELISA a été développée. Le plus souvent, les ANCA sont des anticorps de classe IgG. Des ANCA d'isotype IgM ont été décrits ; enfin, des ANCA d'isotype IgA ont été identifiés chez des patients atteints de purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch (mais cette recherche n'est pas utilisée en routine à des fins diagnostiques). Habituellement, les patients ont soit des c-ANCA, soit des p-ANCA.

Antigènes reconnus par les ANCA

Plusieurs enzymes lysosomiales, contenues dans les granulations primaires et secondaires des polynucléaires neutrophiles, ont été identifiées comme les cibles des ANCA. Les deux principaux antigènes connus sont la PR3 et la MPO, contenues dans les granulations primaires des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. La PR3 est l'antigène reconnu par la majorité des c-ANCA, la MPO l'antigène reconnu par la majorité des p-ANCA (80 à 90 %). Un faible pourcentage de p-ANCA peut réagir avec d'autres constituants des granules primaires (élastase, cathepsine G) ou des granules secondaires (lactoferrine).

Un certain nombre d'études ont démontré la corrélation du titre des ANCA (essentiellement les anti-MPO) avec l'activité clinique de la maladie et une ascension du titre des anticorps précéde

habituellement la rechute clinique. Le parallélisme entre l'activité de la GPA et le titre des ANCA anti-PR3 n'est cependant pas total. En outre, d'authentiques GPA disséminées ne s'accompagnent pas d'ANCA. Certains patients en rémission gardent des taux élevés d'ANCA, sans qu'une rechute soit observée. Il règne donc encore une certaine confusion dans le maniement des ANCA et leur présence n'est pas considérée comme un élément qui doit être utilisé pour pousuivre, majorer ou arrêter un traitement immunosuppresseur.
En pratique, la recherche des ANCA doit être faite en deux temps : une immunofluorescence, puis un test ELISA. Lorsque la suspiscion de vascularite est forte ou lorsque le diagnostic est déjà connu, il faut associer immunofluorescence et test ELISA. Ceci permet de ne pas méconnaître certains patients ayant une indirecte négative mais la présence d'anticorps en ELISA. Il faut aussi savoir que la présence d'ANCA en immunofluorescence mais pas en ELISA n'a en général aucune valeur.

Classification des vascularites de l'enfant

Bien que la plupart des vascularites de l'adulte puissent être observées chez l'enfant, certaines n'existent pas (artérite à cellules géantes de Horton par exemple), ou ont une évolution différente. Certaines vascularites portent le même nom chez l'enfant et chez l'adulte mais ne recouvrent pas toujours, à notre avis, le même tableau clinique. Si l'histologie les réunit, la clinique et l'évolution sont bien souvent différentes. C'est par exemple le cas de la PAN de l'enfant qui a peu en commun avec la maladie de l'adulte. Les signes cutanés récidivants, l'évolution plus prolongée, la fréquence plus faible de certaines atteintes systémiques, des rechutes plus fréquentes et une efficacité de certains médicaments (comme les immunoglobulines intraveineuses) sont autant d'arguments pour classer différemment les formes pédiatriques et celles de l'adulte. Une classification spécifique a donc été développée [7].

Conclusion

La classification des vascularites permet de mieux reconnaître des maladies qui sont bien souvent très différentes les unes des autres. L'impact des classifications est majeur dans la mesure où l'évolution et le pronostic sont différents d'une vascularite à l'autre et où les traitements doivent être adaptés à chaque situation

clinique. La classification qui paraît avoir le plus grand intérêt est celle de Chapel Hill en raison de sa simplicité de de son adéquation avec les mécanismes pathogéniques de ces maladies. Nous soulignerons toutefois qu'aucune classification n'est parfaite et que les formes de chevauchement et les atypies restent nombreuses.

Références

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 65: 1-11
2. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA *et al*. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 33: 1088-93
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT *et al*. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum 33: 1094-100
4. Leavitt R, Fauci A, Bloch D *et al*. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 33: 1101-7
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al*. (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37: 187-92
6. Niaudet P, Habib R (1994) Schönlein-Henoch purpura nephritis: prognostic factors and therapy. Ann Méd Interne (Paris) 145: 577-80
7. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM *et al*. (2010) EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 69: 798-806

Définition et classification des maladies héréditaires du métabolisme

3

E. THERVET

Points essentiels

- Les maladies héréditaires du métabolisme sont des pathologies graves mais rares.
- Elles sont en relation avec des maladies génétiques qui impliquent des désordres du métabolisme.
- Leur diagnostic doit être précoce par des tests de dépistage dans la mesure du possible.
- Il convient d'évoquer le diagnostic de maladie héréditaire du métabolisme devant des atteintes de plusieurs organes.
- Une classification liée à la physiopathologie de l'atteinte est la plus adaptée.

Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme (« Inborn Errors of Metabolism », en anglais) regroupent des affections multiples. Leurs points communs sont d'être en relation avec des maladies génétiques qui impliquent des désordres du métabolisme. La majorité de ces pathologies sont dues à un défaut d'un gène unique qui code pour des enzymes impliqués dans la conversion d'un substrat en un produit. Dans la plupart des cas, ce défaut va entraîner une gêne à l'élimination du substrat, et de ce fait une accumulation de celui-ci qui peut être toxique directement ou interférer avec la fonction normale d'un organe.

Le concept de « Inborn Error of Metabolism » (appelé aussi dans la littérature anglosaxonne « Congenital metabolic diseases ou Inherited metabolic diseases ») a été en premier décrit en 1908 par Sir Archibald Garrod [1]. Son travail initial a porté sur l'alcaptonurie. Dans une conférence publiée, il développe le concept et l'hypothèse fondée sur « un gène, un enzyme » qu'il va étendre en 1923 dans un ouvrage intitulé *Inborn Errors of Metabolism*.

E. Thervet (✉), Service de néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP et Université Paris Descartes, 75015 Paris – e-mail : eric.thervet@egp.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

Une des difficultés inhérentes à ces pathologies est qu'il s'agit d'atteinte rare, avec par exemple 1 cas sur 20 000 naissances pour les glycogénoses. En revanche, prises dans leur ensemble, elles apparaissent beaucoup plus fréquente, représentant alors 1 naissance sur 1 500. Actuellement, on dénombre environ 500 maladies identifiées, mais de nouvelles maladies sont découvertes régulièrement et leur nombre théorique pourrait être compris entre 5 000 et 10 000. La conjonction de la découverte de nouvelles voies métaboliques, des progrès de la biochimie et de la génétique permet ainsi l'identification de nouvelles maladies.
Une autre difficulté provient de la complexité et l'hétérogénéité ces pathologies qui rendent leur connaissance exhaustive quasi impossible. De ce fait, la classification utilisée pour colliger ces pathologies est particulièrement importante pour mieux les apprécier et les dépister. Compte tenu de la complexité de ces approches, nous allons revoir deux types de classifications et proposer un complément d'information pour les principales maladies.

Classifications

Classification biochimique

Il s'agit de la classification le plus classique qui va proposer de gérer ces atteintes selon les voies métaboliques touchées que nous allons reprendre ultérieurement (tableau I). En résumé, elle différencie les anomalies du métabolisme des glucides, des acides aminés, des acides organiques, des acides gras, de la porphyrine, des bases puriques et pyrimidiques, des stérols, du métabolisme des mitochondries, des péroxysomes et des lysosomes.

Tableau I – Classification biochimique des maladies héréditaires du métabolisme.

Métabolisme des glucides	Glycogénose
Métabolisme des acides aminés	Phénylcétonurie
Métabolisme des acides organiques	Alcaptonurie
Métabolisme des acides gras et mitochondrial	Déficience de CoA déshydrogénase de chaîne légère
Métabolisme de la porphyrine	Porphyrie aiguë intermittente
Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques	Syndrome de Lesch-Nyhan
Métabolismes des stéroïdes	Hyperplasie des surrénales
Métabolisme mitochondriale	Syndrome de Kearns-Sayre
Métabolisme péroxysomal	Syndrome de Niemann-Pick Maladie de Gaucher

Classification physiopathologique

Une autre approche est plus physiopathologique. Il existe des maladies du métabolisme intermédiaire qui vont entraîner une intoxication progressive du fait de l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc métabolique. Dans ce groupe, sont classés les amino-acidopathies, la plupart des aciduries organiques et les déficits du cycle de l'urée. Un autre groupe comprend les maladies du métabolisme qui entraînent un déficit de la production ou de l'utilisation énergétique avec une déficience au niveau hépatique, du myocarde, du muscle ou du cerveau. C'est le cas des acidémies lactiques congénitales, des déficits de la bêta-oxydation et les anomalies de la chaine respiratoire mitochondriale. Enfin, des maladies vont perturber la synthèse ou la dégradation des molécules complexes. Il s'agit des maladies du lysosome, les maladies de la biogénèse des péroxysomes et les maladies du trafic des protéines.

Maladies héréditaires métaboliques par intoxication

Il s'agit de maladies en relation avec l'accumulation d'une ou de plusieurs substances en amont du bloc enzymatique. Il n'existe pas dans ce cas d'anomalies embryofœtales. Le délai de survenue des symptômes est extrêmement variable avec un intervalle libre entre la naissance et leur début. Il existe le plus souvent un facteur déclenchant qui peut être infectieux, ou la conséquence d'un régime alimentaire particulier. Le dépistage de ces atteintes passe par la recherche d'une cétose urinaire, d'une acidose métabolique avec un trou anionique augmenté non expliqué ou par une hyperammoniémie. Le diagnostic précis repose sur une chromatographie des acides aminés ou des acides organiques. En urgence, il convient de diminuer l'accumulation de toxiques par un régime sans protide. La prise en charge plus spécifique peut comprendre des médicaments épurateurs, voire une épuration extrarénale et toujours par la suite des régimes spéciaux adaptés.

Maladies héréditaires métaboliques par déficit énergétique

Ces maladies peuvent survenir à tout âge ; il existe des formes embryofœtales. Les symptômes les plus souvent observés sont des manifestations neurologiques ou musculaires. Il peut ainsi être observé des anomalies cérébrales, cardiaques ou hépatiques. Au plan biologique, les principaux signes initiaux sont des épisodes d'hypoglycémie, une hypocétose, une hyperammoniémie et une hyperlactacidémie. Le diagnostic sera posé sur des tests fonctionnels, des biopsies tissulaires, des tests d'enzymologie et des études moléculaires. Là encore, le traitement peut être réalisé par une enzymothérapie et/ou par un régime spécifique.

Maladies héréditaires métaboliques par métabolisme des molécules complexes

Ces maladies vont agir par l'intermédiaire de modifications de la synthèse ou de la dégradation des éléments intracellulaires des molécules complexes. L'évolution de ces pathologies est lente, progressive, permanente et indépendante de tout régime. C'est le cas par exemple de la maladie de Gaucher qui intervient sur le métabolisme des glycosphingolipides et l'accumulation des glucocérébrosides. Les atteintes vont toucher plusieurs systèmes.

Présentations cliniques

Un grand nombre de manifestations peut être observé en raison de la grande disparité des maladies et surtout de leur cible métabolique. C'est la raison pour laquelle il n'est pas possible de proposer une approche synthétique de tous ces symptômes.
Il convient de rappeler que quasiment toutes les plaintes enregistrées par un médecin à l'interrogatoire peuvent avoir pour cause un désordre métabolique sous-jacent, en particulier chez les enfants. On peut proposer les symptômes suivants comme étant évocateurs par ordre de fréquence et par appareil (tableau II).

Tableau II – Signes évocateurs d'une maladie métabolique pour fréquence et par appareil.

Retard de croissance et perte de poids
Ambiguïté génitale, retard pubertaire ou puberté précoce
Retard de développement, épilepsie, démence, encéphalopathie, accident vasculaire cérébral
Surdité, cécité, agnosie douloureuse
Éruption cutanée, pigmentation anormale, perte de pigmentation, hirsutisme
Anomalies dentaires
Immunodéficience, thrombopénie, anémie, splénomégalie, adénopathies
Cancers
Vomissement, diarrhée, douleurs abdominales
Pollakiurie, insuffisance rénale, déshydratation, œdème
Hypotension, insuffisance cardiaque, cardiomégalie, hypertension artérielle, infarctus du myocarde
Hépatomégalie, ictère, insuffisance hépatocellulaire
Anomalie du développement de la face, malformations congénitales
Hyperventilation, insuffisance respiratoire
Anomalie du comportement, dépression, psychose
Douleur articulaire, faiblesse musculaire, crampes
Hypothyroïdie, insuffisance surrénale, hypogonadisme, diabète sucré

Diagnostic

De nombreux tests sont à présent disponibles pour rechercher un grand nombre de maladies métaboliques congénitales chez le nouveau-né. C'est en particulier le cas pour des tests utilisant la spectrométrie de masse (*mass spectrometry*, MS). Cette stratégie a permis d'améliorer et de rendre plus précoce le diagnostic de nombreuses maladies et, ainsi, d'améliorer leur pronostic.
Le développement de technique d'électrospray couplée à la spectrométrie de masse a encore amélioré les techniques de diagnostics chez le nouveau-né. Par exemple, l'utilisation de ces techniques a été analysée chez 362 000 nouveau-nés dépistés pour 31 maladies métaboliques [2]. En comparaison avec les techniques antérieures, la prévalence des maladies a été de 15,7 pour 100 000 naissances contre environ 8,6 avec les méthodes antérieures. Sur le 57 cas diagnostiqués par le dépistage, 15 ont également été accompagnés d'un diagnostic clinique. Sur ces 15 patients, le résultat du dépistage classique avait été considéré comme normal pour sept d'entres eux. Ainsi, le dépistage par MS permet un meilleur dépistage pour 31 maladies testées. Il faut cependant tempérer ce bénéfice par le fait que 42 cas dépistés n'avaient pas de traduction clinique. Il faut donc savoir analyser l'ensemble de la situation avant de poser un diagnostic éventuellement lourd de conséquence.
À côté de ces tests de dépistage et compte tenu une fois encore de la grande diversité des diagnostics et des pathologies, il convient de confirmer le diagnostic en réalisant un ou des tests spécifiques qui seront développés pour chaque pathologie. On peut citer le test de Guthrie, le test de chloride ferrique (coloration des urines), la chromatographie solide pour la détection d'une signature anormale des acides aminés, la mesure quantitative des acides aminés dans le plasma et dans l'urine, des analyses des bases puriques et pyrimidiques, etc. Bien sûr, des tests génétiques trouvent aussi leur place ainsi que des prélèvements histologiques (foie, muscles…) ou des biopsies cutanées avec culture de fibroblastes.

Principales pathologies

Métabolisme des glucides

Il s'agit des glycogénoses qui résultent du défaut de la synthèse du glycogène ou de sa destruction dans les muscles, le foie et d'autres tissus. Les causes génétiques sont rapportées chez 2 à 3 enfants sur 100 000 avec la survenue de cette affection chez un enfant sur 20 000 à 40 000 naissances selon les études [3].

Tableau III – Résumé des principales maladies héréditaires du métabolisme et de leurs principales atteintes cliniques.

Type	Enzyme déficiente	Nom	Incidence	Hypoglycémie	Hépatomégalie	Hyperlipidémie	Atteinte musculaire	Développement	Autres
1	Glucose-6-phosphatase	Von Gierke	1/50 000 à 100 000	Oui	Oui	Oui	Non	Retard croissance	Acidose lactique, hyperuricémie
II	Maltase acide	Pompe	1/6 000 à 140 000	Non	Oui	Non	Faiblesse	Décès vers l'âge de 2 ans	Insuffisance cardiaque
III	Débrancher glycogène	Cori ou Forbes	1/100 000	Oui	Oui	Oui	Myopathie		
IV	Enzyme *branching* glycogène	Andersen		Non	Oui (et cirrhose)	Non	Non	Décès vers l'âge 5 ans	
V	Phosphorylase du lycopgène musculaire	McArdle	1/10 000	Non	Non	Non	Crampes, rhabdomyolyse		Insuffisance rénale (myoglobinurie)
VI	Phosphorylase glycogène hépatique	Hers	1/65 000 à 85 000	Oui	Oui	Non	Aucun		
VII	Phosphofructokinase musculaire	Tarui		Non	Non	Non	Crampes, faiblesse	Retard de croissance	Anémie hémolytique
IX	Phaosphorylase kinase, PHKA2			Oui	Non	Oui	Non	Retard développement moteur et croissance	
X1	Transporteur du glucose, GLUT2	Fanconi-Bickel		Oui	Oui	Non	Non		
XII	Aldolase A	Déficience en aldolase érythrocytaire		?	?	?	Intolérance à l'exercice, crampes		
XIII	B enolase			?	?	?	Intolérance à l'exercice, crampes	Myalgies d'intensité croissante	Élévations épisodiques des CPK à l'effort
0	Glycogène synthase			Oui	Non	Non	Crampe musculaire occasionnelle		

Compte tenu de la diversité des atteintes (on considère classiquement qu'il en existe 11 types distincts), il est difficile d'en donner un résumé précis (tableau III) [4].

Métabolisme des acides aminés : exemple de la phénylcétonurie

La phénylcétonurie est une maladie autosomique récessive découverte en 1934 et caractérisée par une mutation du gène de l'enzyme hépatique phénylalanine hydroxylase (PAH) [*in* 5]. Le gène est localisé sur le chromosome 12 (12q22-q24.1) et plus de 400 mutations ont été décrites. L'enzyme métabolise la phénylalanine (PHE) en tyrosine (TYR) [6]. La déficience de l'enzyme entraîne une accumulation de PHE qui est convertie en phénylpyruvate ou phénylcétone détecté dans les urines. En l'absence de traitement, la phénylcétonurie est responsable d'un retard mental et de crises convulsives avec d'autres symptômes (albinisme, odeur particulière de la sueur et des urines). L'évolution se fait vers une microcéphalie et un retard de développement cérébral. Le traitement repose sur la diététique avec un régime sans PHE et comportant une supplémentation en autres acides aminés [7]. Il est largement admis que le régime doit être continué durant toute la vie et comporte l'absence de prise de nombreux aliments tels que la viande, le poulet, les poissons, les œufs, le fromage, les produits laitiers… L'aspartame doit également être évité. Les apports en PHE, nécessaire à la croissance doivent être suivis de façon très précise. Le dépistage est inclus chez le nouveau-né dans la plupart des pays en utilisant différents tests en particulier le test de Guthrie (inhibition bactérienne), mais aussi des tests plus complexes (MS) [8].

Métabolisme des acides organiques : exemple de l'alcaptonurie

L'alcaptonurie est liée à une anomalie du métabolisme de la PHE et de la TYR. Elle a été décrite par Sir Alexis Garrod et est une des maladies qui a permis l'identification des maladies métaboliques héréditaires [1]. La transmission est autosomique récessive en raison d'un défaut de l'enzyme homogentisate-1,2-dioxygénase, dont le site principal de production est le foie [9]. L'enzyme participe à la dégradation de la tyrosine. En son absence, un produit toxique appelé acide homogentisique (ou alcaptone) s'accumule dans le sang et est excrété dans les urines. La base génétique n'a été démontrée que récemment lorsque des mutations du gène *HDG* ont été retrouvées [10]. L'excès d'acide homogentisique entraîne des troubles du cartilage, des valves cardiaques et des lithiases urinaires. Le traitement n'est pas univoque mais repose classiquement sur de fortes doses de vitamine C et une restriction dans les apports en PHE et en TYR [10]. D'autres traitements sont en cours d'évaluation.

L'alcaptonurie est souvent asymptomatique mais la sclérotique peut être pigmentée et la peau plus foncée dans les régions exposées au soleil et des glandes sudoripares [7]. La sueur peut prendre une couleur brune ainsi que les urines lorsqu'elles sont exposées à l'air. Des lithiases rénales et des calcifications prostatiques sont fréquentes (dans plus de 25 % des cas) [7]. Les autres symptômes sont surtout des douleurs rachidiennes, des hanches et des épaules. Les calcifications valvulaires (surtout aortiques et mitrales) peuvent rendre nécessaire un remplacement valvulaire. L'alcaptonurie peut aussi être responsable d'une maladie coronarienne accélérée.
Après suspicion clinique, le diagnostic doit être confirmé par un test diagnostic par chromatographie du sang et/ou des urines (acide homogentisique absent chez les patients sains et en moyenne égale à 6,6 µg/mL dans le plasma et 3,12 mmol/mmol de créatinine dans les urines [7].

Métabolisme des acides gras et mitochondrial : exemple en déficit de acyl-CoA déshydrogénase

Il s'agit d'un désordre de l'oxydation des acides gras qui empêche la destruction des chaines moyennes d'acide gras en de l'acétyl-CoA. La transmission est autosomique récessive. Le gène impliqué est appelé *ACADM*, localisé sur le chromosome 1 (1p31). Plusieurs mutations ont été décrites, la plus fréquente en position 985, responsable d'une transformation d'une lysine en acide glutamique [11]. Il faut cependant noter que le génotype individuel n'est pas bien corrélé avec le phénotype (rôle de facteurs environnementaux). L'incidence est plus importante dans les populations originaires d'Europe du Nord ; elle est comprise entre 1/4 000 et 1/17 000 en Allemagne [11]. Cette pathologie est caractérisée par des épisodes d'hypoglycémies et des morts subites, en particulier lors d'épisodes de jeûne ou de vomissement [12]. Avant le dépistage chez le nouveau-né, cette pathologie était une cause sous-évaluée de mort subite infantile, alors que les personnes ayant été identifiés ont un pronostic excellent. Dans la petite enfance, la maladie se présente par des épisodes d'hypoglycémie et de dysfonction hépatique avec toujours les mêmes facteurs déclenchants. Un certain nombre de patients peuvent rester complètement asymptomatiques en l'absence de stress métabolique. Le diagnostic peut être suspecté chez un individu qui présente des épisodes de léthargie, de crises convulsives, de coma et d'hypoglycémie après un épisode de maladie bénigne. Il peut aussi exister une insuffisance hépatique et une hépatomégalie. Le diagnostic est le plus souvent réalisé par un test de dépistage utilisant une technologie MS qui va mettre en évidence un profil typique en acylcarnitine avec confirmation possible par analyse génétique. En cas de décès, le diagnostic est suspecté par la présence de dépôts graisseux hépatiques.

Le traitement est préventif. Il repose sur l'évitement des périodes de jeûne et des situations pour lesquelles les apports énergétiques reposent sur l'oxydation des acides gras [11, 12]. Les patients atteints doivent être porteurs d'une carte précisant leur condition. Durant une crise, un suivi précis des apports énergétiques est indispensable pour éviter des décompensations métaboliques en particulier par une supplémentation prudente en hydrates de carbone durant des épisodes de maladies chez les enfants (apports fractionnés) [13].

Métabolisme de la porphyrine : exemple de la porphyrie aiguë intermittente

La porphyrie aiguë intermittente est une maladie autosomique dominante qui touche la production de l'hémoglobine [11]. Elle est caractérisée par un déficit de l'enzyme porphobilinogène désaminase. Il s'agit de la deuxième cause la plus fréquence de porphyrie avec une incidence entre 5 et 10 pour 100 000. Cependant, des formes latentes (jusqu'à 90 % des cas) pourraient être plus fréquentes. Une étude a montré que 90 % des cas sont secondaires à une mutation qui entraîne une diminution de la quantité d'enzyme et plus rarement une diminution d'activité [12]. En l'absence de porphobilinogène désaminase, la synthèse de l'hème n'est pas complète et son métabolite, le porphobilinogène, s'accumule dans le cytoplasme [13]. Des facteurs additionnels (hormonaux, traitements, diététique) doivent exister pour voir apparaître les symptômes tels que des douleurs abdominales, une constipation et une faiblesse musculaire qui peuvent parfois être pris pour des maladies psychiatriques, alors que l'utilisation de traitements antipsychotiques peut aggraver la maladie. D'autres symptômes tels que des signes urinaires (dysurie, urines sombres), une neuropathie périphérique, des faiblesses musculaires, des signes neurovégétatifs (tachycardie, sueur, tremblement) ou neuropsychiatriques peuvent survenir. Plus rarement, il peut exister une hyponatrémie, allant jusqu'à un syndrome inapproprié en ADH (SIADH).
Le traitement repose sur une perfusion de glucose à 10 % et l'élimination des causes déclenchant (infection, iatrogénie). Les douleurs, les nausées nécessitent des traitements appropriés. L'hématine et le hème arginate sont les traitements de choix. Les patients doivent porter un dispositif d'alerte.

Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques : exemple du syndrome de Lesch-Nyan

Il s'agit d'une maladie extrêmement rare liée à un déficit en une enzyme, l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase

(HGPRT), par des mutations sur le gène localisé sur le chromosome X [14]. Cette enzyme est impliquée dans des voies biochimiques pour produire des purines, l'un des composants de l'ADN et l'ARN en participant dans le « recyclage » des nucléotides puriques (voie de sauvetage) [15]. La majorité des cas sont transmis par la mère même si un tiers des cas survient de façon sporadique. Le syndrome de Lesch-Nyan atteint 1 sur 380 000 naissances [16]. La pathologie a été décrite en 1964 avec une accumulation d'acide urique dans les compartiments de l'organisme [17]. Ceci entraîne une hyperuricémie et une hyperuricurie associées à une goutte et une atteinte rénale [18]. Les signes neurologiques associent un déficit moteur et un retard mental. Ces complications apparaissent durant la première année de la vie. Après la deuxième année de vie, apparaissent des signes majeurs comme les automutilations (digitales et des extrémités) et des syndromes neurologiques (grimaces, des mouvements anormaux type chorée de Huntington). Il existe aussi une anémie mégaloblastique, un retard de croissance et de puberté.

Le diagnostic est porté par la mesure de l'activité enzymatique HGPRT à partir du sang, des fibroblastes en culture ou des lymphoblastes avec moins de 1,5 % de l'activité normale [19]. Des études génétiques à la recherche de mutations dans le gène peuvent confirmer le diagnostic et sont particulièrement utiles pour le dépistage de femmes qui peuvent transmettre la maladie [20]. En effet, *HPRT1* est le seul gène connu pour être associé avec le syndrome de Lesch-Nyhan.

Le traitement est symptomatique. La goutte peut relever d'un traitement par allopurinol pour contrôler des quantités excessives d'acide urique [21]. Les calculs rénaux peuvent être traités par lithotripsie. Il n'existe aucun traitement standard pour les symptômes neurologiques (lévodopa, diazépam, phénobarbital, ou halopéridol) [22]. Il faut noter que même les enfants traités dès leur naissance par allopurinol peuvent développer des problèmes comportementaux et neurologiques. Le pronostic est très péjoratif avec un décès dans la première ou deuxième décennie due à une insuffisance rénale, des complications de l'hypotonie. Des formes moins sévères ont un meilleur pronostic.

Métabolisme des stéroïdes : exemple de l'hyperplasie des surrénales

Il s'agit d'un groupe de plusieurs maladies autosomiques récessives qui ont pour origine des mutations de gènes d'enzymes impliquées dans l'étape biochimique de la production du cortisol à partir du cholestérol dans les glandes surrénales [23]. Dans 95 % des cas, l'anomalie observée est un déficit en 21-hydroxylase. La pénétrance

peut être variable selon les allèles spécifiques de chaque individu, certains allèles pouvant entraîner des degrés divers d'inefficacité de l'enzyme [24].
La diminution de la production de cortisol est une caractéristique très fréquente qui va entraîner une augmentation de la production d'ACTH, et de ce fait une prolifération (hyperplasie) et une hyperactivité des cellules productrices de stéroïdes du cortex surrénalien [25]. La carence en cortisol est généralement partielle, et n'est pas le problème le plus grave. En revanche, il va exister une anomalie associée de la synthèse des minéralocorticoïdes comme l'aldostérone, des androgènes comme la testostérone, et des œstrogènes tels que l'estradiol. Ces anomalies de production vont être responsables des problèmes les plus importants. La plupart impliquent une production excessive ou déficiente des stéroïdes sexuels, responsables d'altérations des caractéristiques sexuelles primaires ou secondaires. Les symptômes varient selon la forme d'hyperplasie congénitale des surrénales et le sexe des patients [23]. Ceux-ci peuvent comporter des vomissements liés à une perte de sel (minéralocorticoïdes). Il existe aussi des signes en relation avec une production excessive d'androgènes : modification de taille et de la fonction du pénis avec parfois une augmentation de la virilisation ; des ambiguïtés sexuelles chez certaines femmes (virilisation, irrégularités menstruelles, infertilité, hypertrophie clitoridienne, vagin étroit).
Le principe du traitement repose sur l'apport en glucocorticoïdes pour réduire l'hyperplasie et l'augmentation de la production d'androgènes et des minéralocorticoïdes. Un apport de minéralocorticoïdes est nécessaire en cas de déficience [26], ainsi que l'apport de testostérone ou d'œstrogène à la puberté, et de traitement pour optimiser la croissance en retardant la puberté ou la maturation osseuse.

Mitochondriopathie

Les cytopathies mitochondriales qui peuvent atteindre différents organes ou tissus sont secondaires à un déficit enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale [27]. Les présentations musculaires regroupent des myopathies, des faiblesses musculaires, des amyotrophies, un ptosis. Les principales manifestations neurologiques sont des convulsions, une hypotonie, des myoclonies, une ataxie, une neuropathie périphérique, une leucodystrophie. Cependant, le fonctionnement d'un grand nombre d'organes et de tissus non neuromusculaires dépend de la fourniture d'énergie par la chaîne respiratoire, et peut théoriquement donner lieu à n'importe quel symptôme dans n'importe quel organe ou tissu. Les maladies mitochondriales sont donc caractérisées par une très grande variabilité d'expression clinique et par l'atteinte simultanée de plusieurs organes. De plus, compte tenu de la double origine

génétique des protéines de la chaîne respiratoire, ces maladies peuvent avoir différents modes de transmission.

La mitochondrie est le siège de nombreuses réactions du métabolisme intermédiaire, telles que la β-oxydation des acides gras, le cycle de Krebs, le cycle de l'urée et le siège de la respiration cellulaire couplée à la production d'énergie, la phosphorylation oxydative. Parmi les polypeptides impliqués, 13 sont codés par le génome mitochondrial. Chaque cellule humaine possède plusieurs mitochondries et chaque mitochondrie plusieurs copies d'ADM mitochondrial (ADNmt). En général, les copies d'ADNmt sont toutes identiques, on parle alors d'homoplasmie. Cependant, des molécules normales et mutées peuvent coexister, on parle alors d'hétéroplasmie, phénomène presque constant dans les cas d'anomalies de l'ADNmt [28]. Par exemple, un tissu présentant 20 % de molécules mutées pourra être phénotypiquement normal. Dans les cellules hétéroplasmiques, le génotype de l'ADNmt peut changer lors de la réplication cellulaire. En conséquence, certaines lignées cellulaires peuvent devenir homoplasmiques et d'autres rester hétéroplasmiques. Pour des tissus différents, le seuil à partir duquel une mutation aura une conséquence pathologique est variable et dépend principalement des besoins de tel organe ou tissu en énergie. Enfin, les mères transmettent leur ADNmt à tous leurs enfants et, en théorie, les hommes ne transmettent jamais leur ADNmt. On conçoit donc la difficulté d'un diagnostic génétique [29]. Dans le cas des maladies mitochondriales, l'étude génétique de la famille est souvent déroutante car les enfants d'une même famille ne sont pas forcément tous atteints.

Bien que les manifestations cliniques des cytopathies mitochondriales peuvent débuter à n'importe quel âge, les premiers symptômes sont observés avant l'âge de 1 mois dans un tiers des cas et avant l'âge de deux ans dans 80 % des cas. Une caractéristique importante est que le nombre d'organes touchés augmente avec le temps, le système nerveux central étant pratiquement toujours atteint à un stade tardif de la maladie. Il est important aussi de rechercher des signes transitoires chez des patients dont le diagnostic de cytopathie mitochondriale est évoqué ou diagnostiqué plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte. La myopathie est un symptôme fréquent, responsable d'une faiblesse musculaire avec douleurs et intolérance à la marche ou à l'effort. L'ophtalmoplégie chronique progressive est un symptôme classique, marquée par un ptosis, une limitation des mouvements oculaires et une diplopie. L'ophtalmoplégie peut être isolée ou, plus souvent, s'intégrer dans un syndrome de Kearns-Sayre qui associe une rétinite pigmentaire, une ataxie et un bloc de conduction cardiaque survenant avant l'âge de 20 ans. De nombreux patients présentent de façon prédominante voire exclusive des signes neurologiques : retard psychomoteur, convulsions, accident vasculaire cérébral, surdité

neurosensorielle, atrophie optique, myoclonies, neuropathie périphérique, démence. À côté des atteintes musculaires et neurologiques, plusieurs manifestations cliniques peuvent survenir au cours des cytopathies mitochondriales comme une atteinte rénale, un diabète sucré, une hypoparathyroïdie ou d'un déficit en hormone de croissance. Les signes gastro-intestinaux consistent en vomissements récidivants ou en atteinte colique pseudo-obstructive. L'atteinte cardiaque se traduit par des troubles de conduction ou une cardiomyopathie hypertrophique. Il n'y a pas de traitement spécifique pour les mitochondriopathies même si existent de nombreuses pistes grâce à la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques (administration du Coenzyme Q10) [30].

Métabolisme du lysosome : exemple de la maladie de maladie de Niemann-Pick

La maladie de Niemann-Pick est une forme de sphingolipidose. Les sphingolipidoses font partie de la famille des maladies de stockage lysosomales [31]. Les symptômes sont liés à l'accumulation dans les organes de lipides avec une hépatomégalie et une splénomégalie qui peuvent entraîner une diminution de l'appétit, une distension et des douleurs abdominales ainsi qu'une thrombopénie par hypersplénisme. L'accumulation de sphingomyéline dans le système nerveux central (y compris le cervelet) entraîne une ataxie, une dysarthrie et des troubles de la déglutition. La dysfonction des noyaux gris centraux provoque des postures anormales des membres, du tronc et du visage [32]. L'atteinte du tronc cérébral peut entraîner des mouvements oculaires rapides (paralysie supranucléaire). Enfin, une maladie généralisée touchant le cortex cérébral et les structures sous-corticales est responsable de la perte progressive des capacités intellectuelles et une démence avec des convulsions. Plus rarement, on note une coxa vara, des troubles du sommeil, des troubles du tonus musculaire et une inversion du cycle nycthéméral. La cause de ce syndrome est la mutation des gènes NPC1 et NPC2. Le mode de transmission est autosomique récessif. L'incidence est variable avec 1/40 000 chez les Juifs ashkénazes, et de 1 pour 250 000 dans les autres populations. Les traitements de la maladie de Niemann-Pick sont limités. Les perspectives d'avenir comprennent le remplacement enzymatique et la thérapie génique [33].

Métabolisme du lysosome : exemple de la maladie de maladie de Fabry

La maladie de Fabry est aussi une maladie de surcharge lysosomale. Elle a une transmission liée à l'X et a été initialement décrite

en 1898. Elle est provoquée par des anomalies de l'α-galactosidase qui conduit à un stockage de glycosphingolipides neutre, en particulier de globotriaosylcéramide et de galactosylcéramide, dans de nombreux tissus et types cellulaires [34]. Les mutations du gène *GLA*, dont des centaines ont été identifiées, constituent la cause génétique de la maladie de Fabry. L'incidence a été estimée entre 1 pour 40 000 et 1 pour 117 000 sans prédisposition ethnique [35]. Une étude de dépistage néonatal de l'activité α-galactosidase a montré une incidence étonnamment élevée des mutations (1 pour 3 100 bébés de sexe masculin).
L'âge d'apparition habituel de symptômes est l'enfance [*in* 34]. Les premiers symptômes chez les enfants sont une sensation de brûlure dans les mains et les pieds, une hypohydrosis, des nausées, des douleurs abdominales, une diarrhée post-prandiale, une mauvaise croissance et des difficultés scolaires. Des complications potentiellement mortelles se développent souvent à l'âge adulte en cas d'absence de traitement. L'espérance de vie chez les hommes non traités est d'environ 20 ans à compter de cette découverte. Les femmes peuvent également avoir symptômes, mais le début est généralement plus tardif avec une meilleure l'espérance de vie. Les atteintes sont variables comprenant des atteintes cardiaque (hypertrophie ventriculaire inexpliquée gauche ou une cardiomyopathie hypertrophique), rénales (entre 0,2 % et 1,2 % des hémodialysés pour les hommes adultes) ou cérébro-vasculaires. Il existe également des atteintes cutanées (angiokératomes, téléangiectasies, lymphœdème). À côté des traitements symptomatiques, il existe un traitement de remplacement enzymatique dont l'utilisation est bien codifiée [36].

Conclusion

Les maladies héréditaires du métabolisme se caractérisent par leur complexité. La complexité touche aussi bien la sémiologie, les voies métaboliques, les tests diagnostiques. Une classification simple, des signes d'alerte et une prise en charge schématisée permettent d'éviter des erreurs et de permettre le dépistage et d'adresser rapidement en milieu spécialisé pour optimiser le devenir de ces patients rares et complexes.

Références

1. Garrod AE (1902) About Alkaptonuria. Med Chir Trans 85: 69-78
2. Wilcken B, Wiley V (2003) Newborn screening methods for cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 4: 272-7

3. Chen Y (2001) beta-Arrestin1 modulates lymphoid enhancer factor transcriptional activity through interaction with phosphorylated dishevelled proteins. Proc Natl Acad Sci USA 98: 14889-94
4. Labrune P, Eberschweiler PT, Boudjemline AM, Hubert-Buron A, Petit F, Gajdos V (2008) Natural history of hepatic glycogen storage diseases. Presse Med 37: 1172-7
5. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR (2010) Phenylalanine hydroxylase deficiency. Genet Med 13: 697-707
6. Scriver CR, Eisensmith RC, Woo SL, Kaufman S (1994) The hyperphenylalaninemias of man and mouse. Ann Rev Genet 28: 141-65
7. Burgard P, Bremer HJ, Buhrdel P *et al*. (1999) Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria. Eur J Pediatr 158: 46-54
8. Scriver CC (1998) A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants (by Robert Guthrie and Ada Susi Pediatrics, 1963 ; 32: 318-343). Pediatrics 102: 236-7
9. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB *et al*. (2002) Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 347: 2111-21
10. Fernandez-Canon JM, Granadino B, Beltran-Valero de Bernabe D *et al*. (1996) The molecular basis of alkaptonuria. Nat Genet 14: 19-24
11. Whatley SD, Roberts AG, Llewellyn DH, Bennett CP, Garrett C, Elder GH (2000) Non-erythroid form of acute intermittent porphyria caused by promoter and frameshift mutations distant from the coding sequence of exon 1 of the HMBS gene. Hum Genet 107: 243-8
12. Lannfelt L, Wetterberg L, Gellerfors P, Lilius L, Floderus Y, Thunell S (1989) Mutations in acute intermittent porphyria detected by ELISA measurement of porphobilinogen deaminase. J Clin Chem Clin Biochem 27: 857-62
13. Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S (2006) Estimation and application of biological variation of urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in healthy individuals and in patients with acute intermittent porphyria. Clin Chem 52: 650-6
14. Hoefnagel D, Andrew ED, Mireault NG, Berndt WO (1965) Hereditary choreoathetosis, self-mutilation and hyperuricemia in young males. N Engl J Med 273: 130-5
15. Becker MA, Nosal JM, Switzer RL, Smith PR, Palella TD, Roessler BJ (1994) Point mutations in PRPS1, the gene encoding the PRPP synthetase (PRS) 1 isoform, underlie X-linked PRS superactivity associated with purine nucleotide inhibitor-resistance. Adv Exp Med Biol 370: 707-10
16. Crawhall JC, Henderson JF, Kelley WN (1972) Diagnosis and treatment of the Lesch-Nyhan syndrome. Pediatr Res 6: 504-13
17. Lesch M, Nyhan WL (1964) A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. Am J Med 36: 561-70
18. Torres RJ, Puig JG (2007) Hypoxanthine-guanine phosophoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet J Rare Dis 2: 48
19. Rylance HJ, Wallace RC, Nuki G (1982) Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase: assay using high performance liquid chromatography. Clin Chim Acta 121: 159-65
20. Edwards A, Voss H, Rice P *et al*. (1990) Automated DNA sequencing of the human HPRT locus. Genomics 6: 593-608
21. Torres RJ, Prior C, Puig JG (2007) Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. Metabolism 56: 1179-86
22. Olson L, Houlihan D (2000) A review of behavioral treatments used for Lesch-Nyhan syndrome. Behav Modif 24: 202-22

23. Merke DP, Bornstein SR (2005) Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 365: 2125-36
24. Kawaguchi H, O'HUigin C, Klein J (1992) Evolutionary origin of mutations in the primate cytochrome P450c21 gene. Am J Hum Genet 50: 766-80
25. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R (1992) Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 74: 685-9
26. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology (2002) J Clin Endocrinol Metab 87: 4048-53
27. von Kleist-Retzow JC, Cormier-Daire V, Viot G *et al*. (2003) Antenatal manifestations of mitochondrial respiratory chain deficiency. J Pediatr 143: 208-12
28. Zeviani M, Carelli V (2007) Mitochondrial disorders. Curr Opin Neurol 20: 564-71
29. DiMauro S, Schon EA (2003) Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med 348: 2656-68
30. DiMauro S, Hirano M, Schon EA (2006) Approaches to the treatment of mitochondrial diseases. Muscle Nerve 34: 265-83
31. Vanier MT (2010) Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 5: 16
32. Sedel F (2010) Clinical diagnosis of the adult form of Niemann-Pick type C disease. Arch Pediatr 17 (Suppl 2): S50-3
33. Sevin M, Lesca G, Baumann N *et al*. (2007) The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 130: 120-33
34. Zarate YA, Hopkin RJ (2008) Fabry's disease. Lancet 372: 1427-35
35. Mehta A, Ricci R, Widmer U *et al*. (2004) Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 34: 236-42
36. Ramaswami U (2011) Update on role of agalsidase alfa in management of Fabry disease. Drug Des Devel Ther 5: 155-73

Traitements immunomodulateurs et complications spécifiques

4

L. MOUTHON

Points essentiels

- Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont des préparations thérapeutiques constituées d'IgG humaines normales obtenues à partir d'un pool de plasmas de sujets sains.
- Les IgIV peuvent être utilisées à faible dose à visée substitutive chez des patients ayant un déficit primitif ou secondaire de l'immunité humorale, ou à fortes doses à visée immunomodulatrice dans un large éventail de pathologies auto-immunes ou inflammatoires systémiques.
- La tolérance des IgIV est le plus souvent excellente. Des effets secondaires mineurs sont souvent associés à une vitesse de perfusion trop rapide.
- Les effets secondaires sévères des IgIV sont rares : (a) méningite aseptique ; (b) accidents thrombo-emboliques ; (c) insuffisance rénale aiguë ; (d) anémie hémolytique ; (e) choc « anaphylactique » chez des patients déficitaires en IgA ayant des anticorps anti-IgA.
- Les échanges plasmatiques, qui consistent en l'élimination d'une quantité importante de plasma remplacée de façon concomitante par des solutions de substitution de nature colloïdale, permettent d'épurer de l'organisme des substances nocives et/ou immunologiquement actives contenues dans le plasma.
- Les IgIV et les échanges plasmatiques ont une efficacité équivalente dans le traitement du syndrome de Guillain-Barré, des polyradiculonévrites chroniques et de la poussée aiguë myasthénique.
- La tolérance des échanges plasmatiques est plutôt bonne. Cependant, des effets secondaires peuvent survenir dans environ 5 % des cas comprenant la survenue de paresthésies, d'une hypotension orthostatique.

Introduction

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et les échanges plasmatiques sont des traitements immunomodulateurs utilisés depuis

L. Mouthon (✉), Service de médecine interne, hôpital Cochin, 75014 Paris, Centre de Référence pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, AP-HP et Université Paris Descartes, Paris – e-mail : luc.mouthon@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

plus de 30 ans dans un large éventail d'indications. Les IgIV sont des préparations thérapeutiques d'IgG humaines normales obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de plus de 1 000 individus sains. En 1980, les IgIV ont été mises sur le marché pour remplacer les gammaglobulines administrées par voie intramusculaire dans le traitement substitutif des déficits immunitaires humoraux primitifs ou secondaires. C'est de manière fortuite qu'Imbach et ses collaborateurs se sont aperçus de leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chez des enfants ayant une thrombopénie associée à un déficit immunitaire humoral. Depuis, l'efficacité des IgIV a été démontrée ou proposée dans un large éventail de pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques [1]. Les échanges plasmatiques consistent en l'élimination d'une quantité importante de plasma remplacée de façon concomitante par des solutions de substitution de nature colloïdale. La méthode est *a priori* très séduisante pour diverses maladies auto-immunes lorsque le plasma contient des autoanticorps ou des complexes immuns circulants dont le rôle pathogène est démontré. Les IgIV et les échanges plasmatiques ont une efficacité équivalente dans le traitement du syndrome de Guillain-Barré, des polyradiculonévrites chroniques et de la poussée aiguë myasthénique. Dans ce chapitre, nous passerons en revue les indications et les effets secondaires des IgIV et des échanges plasmatiques.

Immunoglobulines intraveineuses

Composition des préparations d'IgIV

Les préparations d'IgIV sont obtenues à partir d'un pool de plasma de plus de 1 000 individus sains. Elles doivent répondre aux normes recommandées par la pharmacopée européenne. Il s'agit quasi exclusivement d'IgG intactes, d'une demi-vie de 3 à 4 semaines et de répartition en sous-classes, semblable à celle observée dans le sérum humain normal. Les IgIV contiennent moins de 5 % d'IgG agrégées, de 0 à 7 % de fragments $F(ab')_2$ d'IgG et, selon les préparations commerciales, de 0,06 à 40 mg d'IgA par gramme de protéine. Les IgG qui composent les préparations d'IgIV ont un large spectre de réactivités qui sont dirigées contre des antigènes extérieurs notamment viraux et bactériens, des auto-antigènes (autoanticorps naturels) et des anticorps (anticorps anti-idiotypiques). Pour que l'effet immunomodulateur des IgIV soit optimal, les IgG constituant les préparations doivent être intactes et fonctionnelles. Les différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées disponibles sur le marché français sont listées dans le tableau I.

Tableau I – Préparations d'immunoglobulines disponibles sur le marché français en 2013.

Préparations commerciales	Laboratoire	Voie d'administration	AMM en immunomodulation
Sandoglobuline®	CSL Behring	IV	Oui
Tegeline®	LFB Biotechnologie	IV	Oui
Privigen®	CSL Behring	IV	Oui
Clairyg®	LFB Biotechnologie	IV	Oui
Octagam®	Octapharma	IV	Oui
Gammagard®	Baxter	IV	Oui
Kiovig®	Baxter	IV	Oui
Gammanorm®	Octapharma	SC	Non
Subcuvia®	Baxter	SC	Non
Vivaglobin®	CSL Behring	SC	Non
Hizentra®	CSL Behring	SC	Non

AMM : autorisation de mise sur le marché ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; IV : intraveineuse ; SC : sous-cutanée.

Indications thérapeutiques des IgIV

Les indications thérapeutiques des IgIV sont classées par le groupe d'experts de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en indications reconnues (groupe 1) sur la base d'essais thérapeutiques prospectifs randomisés ou d'études non contrôlées dans des pathologies très rares (tableau II), indications en cours d'évaluation (groupe 2) sur la base d'études non contrôlées ou contrôlées, situations en insuffisance de données (groupe 3) situations non acceptables (groupe 4) (tableau III). Il est important de mentionner que, si pour certaines de ces indications des alternatives thérapeutiques existent, aucune évaluation comparative du coût, la durabilité d'action et des effets secondaires des différentes thérapeutiques n'a a ce jour été effectuée.

Traitement préventif des infections

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps

Les IgIV sont indiquées dans le traitement substitutif des déficits immunitaires avec défaut de production d'anticorps. La prévention de la survenue d'infections chez les patients traités relève de l'apport passif d'IgG. Les IgIV ont, dans les déficits immunitaires humoraux primitifs ou secondaires, permis de réduire significativement l'incidence et la sévérité des infections bactériennes comparativement à celle observée après administration d'immunoglobulines par voie intramusculaire. Au cours des déficits immunitaires primitifs, dans une étude prospective multicentrique randomisée menée en « cross over » comparant de fortes doses et de faibles doses d'IgIV (0,8 g/kg vs 0,4 g/kg chez les enfants et 0,6 vs 0,3 g/kg chez les adultes), il a été mis en évidence qu'une forte dose d'IgIV, qui permettait d'obtenir un taux résiduel d'IgG sériques supérieur à 8 g/L, entraînait une diminution de la fréquence des épisodes infectieux [2].

Tableau II – Indication des immunoglobulines intraveineuses selon les recommandations de l'ANSM : situations d'AMM (groupe 1)[1].

Déficits immunitaires	Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps ① Myélome et LLC avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition ② Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH ② Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection ②
Hématologie	PTI de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral ① PTI de l'enfant et de l'adulte ②
Pédiatrie	Maladie de Kawasaki ①
Neurologie	Syndrome de Guillain-Barré de l'enfant ① Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte ② Neuropathies motrices multifocales ②* Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques ②*
Ophtalmologie	Rétinochoroïdopathie de Birdshot ③ *

AMM : autorisation de mise sur le marché ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

*AMM française obtenue pour Tégéline® par le laboratoire LFB biotechnologies

① Indications prioritaires

② Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques

③ Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie

1. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Immunoglobulines-humaines-intraveineuses-IgIV-actualisation-de-la-proposition-de-hierarchisation-des-indications-en-situation-de-tension-forte-sur-les-approvisionnements-pour-le-marche-francais-Lettre-aux-professionnels-de-sante

Tableau III – Indication des immunoglobulines intraveineuses selon les recommandations de l'ANSM : situations temporairement acceptables, situations en insuffisance de données et situations non acceptables (groupe 2, 3 et 4)[1].

Groupe 2. Situations temporairement acceptables
Déficits immunitaires
– Prophylaxie des sujets à risque, après exposition à un cas confirmé de rougeole $. ①
Hématologie
– Érythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés * ①
– Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une MGUS IgG, en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF avec syndrome hémorragique①, ou sans syndrome hémorragique ③
Médecine interne
– Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs ②
– Dermatomyosite ou polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs ** ②
– SAPL catastrophe en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse ②
Neurologie
– Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anticonvulsivants ou insuffisamment contrôlés par les antiépileptiques ②
– Syndrome de Miller-Fisher ②
– Myosites à inclusion avec dysphagie grave ②
– Myasthénie aiguë dans les phases de poussées ②
– Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques, sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires ③
Transplantation
– Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été *** ②
– Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation*** ②
– Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale *** ③
Dermatologie
– Pemphigus en 3e intention**** ③
– Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant à l'association bien conduite ou corticoïdes et immunosuppresseurs (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements ③

1. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Immunoglobulines-humaines-intraveineuses-IgIV-actualisation-de-la-proposition-de-hierarchisation-des-indications-en-situation-de-tension-forte-sur-les-approvisionnements-pour-le-marche-francais-Lettre-aux-professionnels-de-sante

Groupe 3. Situations en insuffisance de données

Neurologie
- Sclérose en plaques (hors SEP secondairement progressive)
- Encéphalomyélite aiguë disséminée
- Encéphalite auto-immune de Rasmussen
- Épilepsie de l'enfant : formes résistantes
- Polyneuropathie associée à une MGUS IgM anti-MAG ou non MAG
- Myosite à inclusions sans atteinte œsophagienne
- Formes inflammatoires des myosites à inclusion

Hématologie
- Érythroblastopénie auto-immune
- Anémie hémolytique auto-immune

Médecine interne
- SAM secondaire à une pathologie infectieuse et maladie de Still compliquée de SAM
- Maladie de Still (adulte et enfant)
- Syndrome dégénératif secondaire aux histiocytoses langerhansiennes

Dermatologie
- Syndrome de Lyell
- Dermatite atopique sévère
- Choc septique streptococcique
- Avortements précoces récidivants en dehors du SAPL et des FIV

Groupe 4. Situations non acceptables

- Neutropénie auto-immune
- Prévention des infections chez le grand prématuré
- SAM secondaire à une infection à EBV ou dans le cadre d'un lupus en poussées (hors-infection) ou associé à un cancer notamment un lymphome
- Échecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides
- SEP secondairement progressive

$: Femme enceinte non vaccinée sans antécédent de rougeole, sujet immunodéprimé quels que soient son statut vaccinal et ses antécédents de rougeole, enfant de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute, une sérologie maternelle peut être demandée en urgence), enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 heures après contact, quels que soient le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole.

*Sous réserve de l'inclusion des patients dans un suivi de cohorte national (PTT en cours de publication).

**Méthotrexate, azathioprine, (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë) (actualisé en décembre 2010).

***Sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (décembre 2010).

****Après un traitement bien conduit en 1re intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab.

EBV : Epstein-Barr virus, FIV : fécondation *in vitro* ; LLC : leucémie lymphoïde chronique, MGUS IgG : gammapathie monoclonale IgG, PTI : purpura thrombopénique immunologique, SAM : syndrome d'activation macrophagique, SAPL catastrophe : syndrome catastrophique des antiphospholipides, SEP : sclérose en plaque.

① Indications prioritaires

② Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques

③ Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie

Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps

Au cours du myélome multiple et de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie profonde et infections récurrentes, il a été démontré dans des études prospectives randomisées contre placebo que l'administration d'IgIV à dose substitutive réduit également la fréquence des infections bactériennes. Il est cependant recommandé de réserver les IgIV aux patients présentant des infections récidivantes malgré un échec d'une prophylaxie antibiotique. Il a également été démontré que les IgIV préviennent les infections bactériennes récidivantes chez les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cependant, l'utilisation des IgIV dans cette indication est relativement controversée depuis l'introduction de la trithérapie antirétrovirale et de la prophylaxie par cotrimoxazole.

Allogreffes de moelle osseuse

Au cours de l'allogreffe de moelle osseuse, il n'y a pas de bénéfice démontré à administrer systématiquement des IgIV. Il avait initialement été mis en évidence, il y a une quinzaine d'années, une efficacité des IgIV administrées en perfusions hebdomadaires pendant les 90 jours suivant la greffe dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte et de la survenue de complications infectieuses, en particulier des pneumopathies à cytomégalovirus. Cependant, deux études prospectives randomisées récentes ont été menées au cours des allogreffes de moelle osseuse. La première comparait trois doses d'IgIV (100 mg/kg, 250 mg/kg, 500 mg/kg) [3] administrées toutes les semaines dans les 90 jours suivant le greffe et la deuxième comparant chacune de ces trois doses à un placebo [4]. Les résultats de ces deux études sont concordants et il n'a été mis en évidence aucune différence entre les différents groupes, qu'il s'agisse de l'incidence des épisodes de réaction du greffon contre l'hôte ou du nombre ou de la sévérité des épisodes infectieux. Ainsi, la prescription d'IgIV n'est aujourd'hui plus justifiée au cours de l'allogreffe de moelle osseuse en dehors de deux situations particulières : la prévention des infections après allogreffe de moelle osseuse chez les malades ayant un déficit immunitaire constitutionnel préexistant à la greffe et la survenue d'une infection dans un contexte d'hypogammaglobulinémie dans les suites d'une allogreffe de moelle osseuse. Enfin, les IgIV ne sont pas indiquées au cours des autogreffes de moelle osseuse.

Indications des IgIV dans le traitement curatif des infections graves

Parvovirus B19

Les IgIV ont été proposées dans le traitement des érythroblastopénies associées à une infection chronique par le parvovirus B19 chez des malades immunodéprimés. Dans les pays économiquement développés, la moitié de la population adulte a développé une

infection le plus souvent asymptomatique par le parvovirus B19. De ce fait, il existe dans les préparations d'IgIV une grande quantité d'anticorps dirigés contre ce virus. Parmi les 133 patients ayant une érythroblastopénies associée à une infection chronique par le parvovirus B19 qui ont reçu des IgIV, 63 avaient reçu une transplantation d'organe et 39 étaient infectés par le VIH. Le taux d'hémoglobine était corrigé après la première perfusion d'IgIV chez 124 patients (93 %) ; une rechute était observée chez 42 (33,9 %) patients, après un délai moyen de 4,3 mois. Ainsi, ce traitement est efficace à court terme chez les malades immunodéprimés ayant une érythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 [5].

Sepsis grave de l'adulte immunodéprimé

Les nombreuses études effectuées dans le traitement prophylactique ou curatif des sepsis graves, chez des patients polytraumatisés avec ou sans ventilation mécanique, des patients en postopératoire, des grands brûlés ou des malades hospitalisés en unités de soins intensifs, ont été pour la plupart décevantes.

Infections du nouveau-né et du prématuré

Le bénéfice des IgIV dans la prévention des infections précoces et tardives des prématurés est très controversé.

Maladies auto-immunes et maladies inflammatoires systémiques

Purpura thrombopénique immunologique

C'est Imbach qui a rapporté le premier en 1981 l'efficacité des IgIV utilisées à dose immunomodulatrice dans le traitement du PTI. Depuis, des progrès ont été effectués dans l'utilisation des IgIV au cours de cette maladie. On sait aujourd'hui que l'efficacité des IgIV relayées par de la prednisone *per os* est équivalente à celle des corticoïdes seuls (bolus de méthylprednisolone puis prednisone *per os*) chez des malades ayant moins de 20 000 plaquettes, avec cependant une ascension plus rapide du chiffre des plaquettes avec les IgIV [6]. On sait enfin que, dans la plupart des cas, une seule perfusion d'1 g/kg suffit, et que c'est seulement dans le cas où le chiffre des plaquettes reste inférieur à 20 000/mm^3 à J4 qu'une deuxième perfusion d'1 g/kg doit être effectuée.

Maladie de Kawasaki

Les IgIV ont une efficacité prouvée dans la prévention de la survenue d'anévrismes coronaires dans la maladie de Kawasaki lorsqu'elles sont administrées dans les 12 jours suivant le début des symptômes. Dans cette indication, les IgIV doivent être utilisées en association avec l'acide acétylsalicylique (100 mg/kg/j jusqu'au 14^e jour puis 3 à 5 mg/kg/j) à la dose de 400 mg/kg/j pendant 5 jours comme à la dose de 2 g/kg/j 1 jour [7].

Syndrome de Guillain-Barré

Deux études prospectives multicentriques randomisées comparant l'efficacité des IgIV aux échanges plasmatiques ont conclu à une efficacité équivalente de ces deux traitements, sans qu'un bénéfice puisse être mis en évidence par l'association des deux traitements. Dans une étude récente, il n'a pas été mis en évidence d'effet bénéfique des corticoïdes en association aux IgIV au cours de cette pathologie.

Polyradiculonévrites chroniques

L'efficacité des IgIV a été étudiée dans les polyradiculonévrites chroniques dans six essais randomisés dont quatre *vs* placebo, un *vs* échanges plasmatiques et un *vs* prednisone *per os*. Ces études ont démontré que les IgIV sont plus efficaces qu'un placebo et que l'efficacité de ces trois traitements est comparable, avec deux tiers des patients répondeurs en première intention [8]. Actuellement, il n'existe pas de critère permettant de prédire la réponse thérapeutique d'un patient à un traitement plutôt qu'un autre.

Myasthénie aiguë

Une étude prospective multicentrique randomisée a mis en évidence une efficacité équivalente des IgIV et des échanges plasmatiques dans le traitement de la poussée aiguë myasthénique. Dans cette indication, une dose d'1 g/kg a une efficacité équivalente à une dose de 2 g/kg [9].

Myosites

Les dermatomyosites corticorésistantes ont fait l'objet d'un essai prospectif randomisé *versus* placebo en *cross-over* chez 15 patients adultes [10], le « switch » étant proposé après 3 mois de traitement. Les scores musculaires des patients du groupe traité par IgIV se sont significativement améliorés par rapport à ceux du groupe placebo.

Au cours des polymyosites, aucune étude prospective randomisée contre placebo n'a été menée. Dans une étude rétrospective, il a été mis en évidence que deux tiers des malades ayant une polymyosite corticorésistante sont améliorés par un traitement par IgIV. Après l'arrêt du traitement, cette efficacité est maintenue chez la moitié des patients avec un suivi supérieur à 3 ans.

Il n'y a pas de démonstration à ce jour de l'efficacité des IgIV dans le traitement des myosites à inclusions, en dehors peut-être des atteintes œsophagiennes.

Neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction

Les neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction sont caractérisées par un déficit moteur à prédominance distale,

associé à des fasciculations et à des crampes. Dans un essai prospectif randomisé, les IgIV étaient plus efficaces qu'un placebo dans cette indication [11].

Syndrome de la personne raide

Le syndrome de la personne raide est une affection du système nerveux central qui se caractérise par une rigidité et des spasmes musculaires très invalidants associés à des taux élevés d'anticorps dirigés contre le glutamate décarboxylase. Dans cette affection, un essai randomisé en *crossover* comparant l'effet des IgIV à celui d'un placebo chez des patients atteints de cette affection a été mené et les patients traités par IgIV avaient un score de rigidité significativement diminué.

Rétinopathie de Birdshot

L'uvéite de Birdshot est une pathologie inflammatoire rare de l'œil ; elle en atteint le segment postérieur, sur un mode chronique, progressif et bilatéral. La corticothérapie par voie orale en association ou non à un immunosuppresseur comme la ciclosporine induit à long terme des effets secondaires importants. Dans cette indication, les IgIV permettraient d'obtenir une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution des doses de corticoïdes utilisées.

Vascularites ANCA-positives

Plusieurs études ont testé l'efficacité des IgIV dans le traitement des vascularites ANCA positives. Dans un essai prospectif randomisé IgIV *vs* placebo incluant 34 malades, une amélioration clinique significative était observée chez 14/17 malades recevant une injection d'IgIV à doses immunomodulatrices IVIg *vs* 6/17 dans le groupe placebo. Dans une étude récente, 7/22 patients restaient en rémission complète de leur vascularite ANCA-positive 24 mois après la mise en place d'un traitement par IgIV pour une première rechute.

Prophylaxie du rejet de greffe de rein chez des patients immunisés ou l'ayant été

Chez les patients dialysés chroniques dans le contexte d'une insuffisance rénale terminale, une transplantation rénale ne peut être envisagée s'ils sont hyperimmunisés. L'administration d'IgIV à doses immunomodulatrices pendant 3 mois a permis, chez des malades préalablement hyperimmunisés, d'obtenir une disparition de l'allo-immunisation et d'effectuer une transplantation rénale dans de bonnes conditions avec d'excellents résultats à 1 an [12].

Modalités d'administration

Les IgIV sont administrées par voie intraveineuse. Dans certains cas, chez des patients traités au long cours par IgIV et tolérant

parfaitement le traitement, une administration par voie intraveineuse à domicile peut être proposée. Dans les pays scandinaves, la majorité des patients ayant un déficit immunitaire humoral primitif sont substitués par voie sous-cutanée à domicile, après une période d'éducation en hôpital de jour. Cette voie d'administration est aussi efficace que la voie intraveineuse et améliore significativement la qualité de vie du patient qui n'a plus à se rendre à l'hôpital toutes les trois à quatre semaines. Dans les mois à venir, une préparation d'IgIV pour administration sous-cutanée devrait être disponible sur le marché Français.
Dans le traitement substitutif par voie intraveineuse des déficits immunitaires, les doses d'IgIV utilisées sont de l'ordre de 0,6 g/kg toutes les 3 à 4 semaines chez l'adulte et 0,8 g/kg chez l'enfant, afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG sériques d'au moins 8 g/L. Lors de la première perfusion d'IgIV, le débit doit être de 1 mL (20 gouttes)/kg/h et être augmenté progressivement. Dans le traitement des maladies auto-immunes, les IgIV sont habituellement administrées à la dose de 0,8 à 1 g/kg/j pendant 2 jours. Il n'y a pas de démonstration à ce jour, en dehors du PTI, que l'administration d'une dose d'1 mg/kg soit suffisante pour obtenir un effet thérapeutique. Chez l'insuffisant rénal, une dose quotidienne plus faible, de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours, peut être proposée de manière à prévenir la survenue d'une aggravation de l'insuffisance rénale.
Dans le traitement substitutif des déficits immunitaires par voie sous-cutanée, après une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg par semaine (fractionnée en plusieurs doses journalières de 0,1 à 0,15 g/kg de poids corporel et répartie sur plusieurs jours de la semaine). La dose d'entretien est administrée à intervalles réguliers de façon à atteindre une dose cumulative mensuelle de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg. L'administration s'effectue à l'aide d'une pompe. Il est recommandé un débit initial de 10 mL/h par pompe, augmentée ensuite de 1 mL/h/pompe à chaque administration consécutive. Le débit maximal recommandé est de 20 mL/h/pompe. Plusieurs pompes peuvent être utilisées simultanément. Le site d'injection doit être changé tous les 5 à 15 mL.
Les immunoglobulines sous-cutanées constituent une alternative à la voie intraveineuse et sont disponibles sur le marché français depuis 2006. Elles semblent aussi efficaces que les immunoglobulines intraveineuses lorsqu'elles sont utilisées à doses immunomodulatrices.

Tolérance aux IgIV

Le traitement par IgIV est généralement très bien toléré et seule une faible proportion de patients (moins de 5 %) [13] présente des effets secondaires (tableau IV), qui sont mineurs dans la très grande majorité des cas. Dans de très rares cas, la perfusion d'IgIV peut entraîner des effets indésirables sévères.

Tableau IV – Effets secondaires des immunoglobulines intraveineuses.

Effets secondaires disparaissant le plus souvent avec la diminution du débit de la perfusion
Céphalées
Frissons
Nausées
Asthénie
Douleurs musculaires, arthralgies, douleurs lombaires
Hypertension artérielle
Flush
Bronchospasme
Effets secondaires rares
Insuffisance rénale aiguë par néphrose tubulaire osmotique
Accidents thrombotiques :
– Accidents vasculaires cérébraux
– Infarctus du myocarde
Méningite aseptique
Hyperviscosité plasmatique
Anémie hémolytique
Choc « anaphylactique » chez des patients déficitaires en IgA ayant des anticorps anti-IgA
Transmission du virus de l'hépatite C antérieurement à 1994
Modification des tests biologiques
Fausse hyponatrémie
Augmentation de la vitesse de sédimentation
Fausse positivité des sérologies en IgG

Les effets secondaires les plus souvent décrits sont des céphalées, des frissons, des nausées, une asthénie, des douleurs musculaires, des arthralgies, des douleurs lombaires, une hypertension artérielle, voire un flush et un bronchospasme. Ces manifestations sont habituellement la conséquence d'une administration trop rapide des IgIV et disparaissent le plus souvent avec la diminution du débit de la perfusion.

Les *céphalées* qui surviennent suite à la perfusion d'IgIV sont généralement peu intenses et relativement banales. Cependant, elles semblent plus fréquentes chez l'enfant et pourraient constituer la première cause d'effets secondaires différés, observées chez 24,1 % des patients et au cours de 12,8 % des perfusions dans une étude pédiatrique récente.

Chez des patients migraineux, les IgIV peuvent par ailleurs déclencher une crise migraineuse. Chez ces patients, un traitement par dihydroergotamine mésilate administré immédiatement avant la perfusion d'IgIV peut atténuer les céphalées. Ce traitement peut également être efficace pour prévenir les céphalées survenant secondairement à une perfusion d'IgIV lorsque celles-ci sont invalidantes.

Une cause probablement sous-estimée de céphalées survenant après la perfusion d'IgIV est la *méningite aseptique* [13]. Cet effet indésirable survient en règle 48 à 72 heures après la perfusion. Le syndrome méningé est plus ou moins marqué et le traitement repose sur les antalgiques. En cas de survenue d'une méningite aseptique chez un patient traité par IgIV, il n'y a pas de règle établie quant à l'attitude à adopter si de nouvelles perfusions sont nécessaires. Certains prescripteurs changent de lot d'IgIV en conservant la même préparation, tandis que d'autres changent de type de préparation. De plus, un traitement prophylactique par anti-inflammatoires non stéroïdiens peut éventuellement être proposé. De façon anecdotique, une thrombophlébite cérébrale et une encéphalopathie aiguë bénigne réversible ont été rapportées.

Une *insuffisance rénale aiguë par* néphrose tubulaire osmotique peut survenir après administration d'IgIV. Plus d'une centaine d'observations de ce type de complication ont été rapportées dans la littérature. L'insuffisance rénale apparaît entre 1 et 10 jours après la perfusion d'IgIV. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë oligurique, et une épuration extrarénale est nécessaire dans environ un tiers des cas. L'insuffisance rénale, qui persiste pendant 3 à 45 jours, est réversible dans 85 % des cas. L'histologie rénale peut mettre en évidence une vacuolisation extensive et un œdème des tubules proximaux correspondant à des lésions de néphropathie osmotique. Ces lésions sont dues à un agent stabilisant de la préparation d'IgIV, le saccharose, qui pénètre dans les cellules tubulaires par pinocytose, s'accumule dans les phagolysosomes et provoque les lésions tubulaires, selon le modèle de la néphropathie osmotique au sucrose. Les facteurs de risque associés à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë après perfusion IgIV sont un âge supérieur à 65 ans, l'existence d'une néphropathie sous-jacente et/ou d'une hypovolémie (sujets diabétiques, âgés ou déshydratés notamment). Une obésité, un débit de perfusion rapide et la prescription concomitante de diurétiques ou de médicaments néphrotoxiques sont également associés à un risque accru de survenue d'une insuffisance rénale. Chez les patients à risque, la dose totale d'IgIV doit être administrée sur 3 à 5 jours, ce qui en diminuant le débit de perfusion permet de limiter le risque de néphropathie osmotique. De plus, chez les patients à risque, les préparations d'IgIV contenant du saccharose devront être évitées. Cependant, des cas de néphrose tubulaire osmotique ont été rapportés avec toutes les préparations d'IgIV disponibles sur le marché et l'utilisation d'une préparation sans saccharose ne dispense pas de prendre les précautions détaillées ci-dessus.

Des accidents thrombotiques, en particulier des *accidents vasculaires cérébraux* et des *infarctus du myocarde,* ont été rapportés immédiatement après administration d'IgIV, en particulier chez des sujets âgés qui présentaient des facteurs de risque vasculaires.

La plupart des accidents thrombotiques surviennent dans les 24 premières heures suivant la perfusion d'IgIV, dans la moitié des cas lors de la première perfusion. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent être d'origine artérielle ou veineuse. Des accidents vasculaires rétiniens ont également été rapportés. Des thromboses veineuses périphériques, compliquées ou non d'embolies pulmonaires, sont également observées. L'existence de facteurs de risque vasculaires sous-jacents favorise la survenue d'une thrombose suite à la perfusion d'IgIV.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués dans la *survenue des thromboses* sous IgIV : augmentation du chiffre de plaquettes au cours du PTI chez le sujet âgé, augmentation des concentrations de facteur XI et/ou de facteur XII dans certaines préparations d'IgIV favorisant la formation de thrombine, effet procoagulant du système du complément activé par les IgIV, effets thrombogènes des agents stabilisant les IgIV (glucose, sucrose, maltose ou sorbitol) et diminution de la perméabilité des cellules endothéliales induite par les IgIV. En 2010, devant la survenue de complications thrombotiques avec une fréquence inhabituelle, une préparation commerciale d'IgIV a été temporairement retirée du marché. Il semble que parmi les mécanismes contribuant à la survenue des événements thrombotiques le contenu en facteur XI et facteur XII des préparations constitue un élément déterminant. Pour minimiser le risque de survenue de ce type de complications, il est probable que les critères de qualité des préparations d'IgIV commercialisées seront modifiés pour prendre en compte le contenu en facteurs procoagulants, en particulier en facteur XI et facteur XII. L'hyperviscosité plasmatique induite par les IgIV elles-mêmes semble être également un mécanisme impliqué dans la survenue des thromboses. Ces perturbations rhéologiques sont favorisées par de fortes doses d'IgIV, une perfusion trop rapide et l'existence d'une hyperviscosité sous-jacente. Des tableaux d'encéphalopathie avec vasospasme survenant au décours d'une perfusion d'IgIV ont aussi été rapportés et pourraient être en rapport avec une hyperviscosité sanguine. La prévention des accidents thrombotiques sous IgIV repose sur l'identification des facteurs de risque vasculaires. Certains praticiens proposent d'éviter les perfusions rapides d'IgIV et d'assurer un niveau d'hydratation suffisant lors de leur administration chez les patients à risque d'hyperviscosité. Chez ces derniers, il n'y a pas à l'heure actuelle d'indication à un traitement préventif par antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants.

Des cas *d'anémie hémolytique* ont été rapportés, en rapport avec un transfert passif d'anticorps dirigés contre les antigènes de groupe sanguin ABO ou Rhésus. Cette manifestation, détectée chez 26 % des patients dans une étude portant sur 42 patients traités par IgIV pour une pathologie neuromusculaire, pourrait être sous-estimée. Ainsi, dans une étude récente, nous avons mis en

évidence une grande hétérogénéité des taux d'hémagglutinines anti-A et anti-B dans cinq préparations commerciales liquides d'IgIV commercialisées en Europe [14].
Un *choc « anaphylactique »* peut exceptionnellement survenir chez des patients déficitaires en IgA ayant des anticorps anti-IgA d'isotypes IgE ou IgG, qui réagissent avec les IgA contenues dans les préparations d'IgIV. La fréquence de ce déficit est faible dans la population générale (1 pour 700 environ), et seulement 30 % de ces sujets déficitaires ont des anticorps anti-IgA. Ce type de réaction est rare et survient surtout chez des patients ayant un déficit immunitaire variable commun. Des préparations d'IgIV comme Gammagard®, dont la concentration en IgA est faible, peuvent être utilisées chez les patients ayant des taux très faibles d'IgA sériques. Les immunoglobulines sous-cutanées, qui sont mieux tolérées que les IgIV, peuvent être utilisées chez les patients ayant développé une réaction liée à des anticorps anti-IgA contenus dans les préparations d'IgIV.

Prévention du risque infectieux

Comme tout produit stable dérivé du sang, les IgIV peuvent être responsables de la transmission d'agents infectieux. La sécurité virale des IgIV est assurée à plusieurs étapes de leur préparation par la sélection des donneurs, le fractionnement du plasma, et des méthodes d'inactivation virale (pH acide ; traitement par solvant-détergent ; pasteurisation). Aucun cas de transmission du VIH, des virus de l'hépatite A (VHA), de l'hépatite B (VHB) par les IgIV n'a été rapporté. Plusieurs centaines de cas de transmission du virus de l'hépatite C (VHC) ont été décrits avant 1995, alors que des procédés d'inactivation virale n'étaient pas systématiquement exigés dans la préparation des IgIV. Il est cependant recommandé de surveiller les transaminases chez les personnes recevant des IgIV. Chez les patients présentant un déficit en immunoglobulines, l'infection par le VHC ne peut être recherchée que par PCR. Un cas douteux d'infection acquise à parvovirus B19 après perfusion d'IgIV a été rapporté. Un procédé de nanofiltration à 35 nm a été adjoint dans le processus de fabrication de certaines préparations d'IgIV, afin d'en diminuer le risque. Enfin, même si aucun cas n'a jusqu'alors été rapporté, le risque de transmission d'un prion par un produit dérivé du sang n'est pas nul.

Modifications des tests biologiques

Les IgIV sont capables de modifier pendant plusieurs jours certains tests biologiques. Ainsi, pendant la perfusion ou dans les jours suivants, une fausse hyponatrémie secondaire à une

hyperprotidémie peut-elle être mise en évidence. On peut observer une augmentation durable de la vitesse de sédimentation, en rapport avec la formation de rouleaux hématiques. La présence d'anticorps dirigés contre différents agents pathogènes dans les préparations d'IgIV explique que certaines sérologies soient faussement positives pendant les 20 à 30 jours qui suivent la perfusion. Dans ce contexte, il est impératif de privilégier la recherche d'IgM spécifiques de l'agent infectieux ou l'identification directe de l'agent infectieux.

Mécanismes d'action

Plusieurs mécanismes d'action des IgIV au cours des maladies auto-immunes ont été décrits au cours des 20 dernières années [15]. Ces mécanismes d'action, souvent intriqués, comprennent : (i) le blocage et la modulation de l'expression des récepteurs du fragment Fc des IgG à la surface des macrophages ; (ii) la modulation du système du complément ; (iii) la modulation de la synthèse et de la libération des cytokines ; (iv) la modulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et la remyélinisation ; (v) la neutralisation des autoanticorps circulants ; (vi) la sélection des répertoires des lymphocytes B et des lymphocytes T ; (vii) l'interaction avec d'autres molécules de surface des lymphocytes T et B.

Échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques consistent en l'élimination d'une quantité importante de plasma remplacée de façon concomitante par des solutions de substitution de nature colloïdale. On peut utiliser comme solution de remplacement soit du plasma frais congelé (PFC) ou viro-inactivé, soit des substituts du plasma ou encore de l'albumine à 5 %. Le but du traitement est d'épurer le plasma de molécules trop grosses pour être éliminées à travers des membranes d'hémodialyse ou des filtres d'hémofiltration traditionnels. La méthode est *a priori* très séduisante pour diverses maladies auto-immunes lorsque le plasma contient des autoanticorps ou des complexes immuns circulants dont le rôle pathogène est démontré. D'autres mécanismes peuvent jouer un rôle comme une amélioration de la fonction du système réticuloendothélial ou dans le cas du purpura thrombotique thrombocytopénique par le remplacement de facteurs postulés déficients par l'administration de PFC. Les échanges plasmatiques permettent d'épurer de l'organisme des substances nocives et/ou immunologiquement actives contenues dans le plasma.

Indications thérapeutiques des échanges plasmatiques

Les indications des échanges plasmatiques sont listées dans le tableau V. Les échanges plasmatiques et les IgIV ont une efficacité équivalente dans le traitement du syndrome de Guillain-Barré, des polyradiculonévrites chroniques [8] et de la poussée aiguë myasthénique [16]. Les échanges plasmatiques constituent le traitement de choix du syndrome de Goodpasture, en association avec le cyclophosphamide, en particulier dans le traitement des hémorragies intra-alvéolaires.

Les échanges plasmatiques sont indiqués dans le traitement des vascularites des cryoglobulinémies en cas de neuropathie sévère, d'atteinte rénale, d'ulcères artériels étendus. Dans les vascularites compliquant une cryoglobulinémie associée à une infection pas le virus de l'hépatite C, les échanges plasmatiques sont prescrits en association avec le traitement antiviral. Aujourd'hui, les indications des échanges plasmatiques dans les vascularites des cryoglobulinémies ont été supplantées par les Ac monoclonaux anti-CD 20 (rituximab).

Le nombre et la fréquence des séances d'échanges plasmatiques nécessaires varient en fonction de l'indication. Ainsi, deux à six séances au total seront nécessaires dans le syndrome de Guillain-Barré, tandis que dans les polyradiculonévrites chroniques il est classique de prescrire trois séances par semaine durant 3 semaines, puis deux séances par semaine les semaines suivantes, puis une séance toutes les semaines, puis espacées de 2 semaines selon la réponse thérapeutique obtenue. Les récidives sont fréquentes.

Tableau V – Indications reconnues des échanges plasmatiques.

Syndrome de Guillain-Barré
Polyradiculonévrite chronique
Syndrome de Goodpasture
Crise aiguë myasthénique
Hémophilie avec allo-immunisation anti-facteur VIII
Purpura post-transfusionnel
Purpura thrombotique thrombocytopénique
Glomérulonéphrite rapidement progressive dans le cadre d'une vascularite ANCA-positive
Syndrome d'hyperviscosité
Hypercholestérolémie réfractaire
Myosites réfractaires
Cryoglobulinémie de type II
Neurolupus

4

Modalités de réalisation des échanges plasmatiques

Le sang du patient est séparé en plasma et éléments figurés du sang par un appareillage installé sur une circulation extracorporelle veino-veineuse et nécessite une anticoagulation soit par héparine, soit par des chélateurs du calcium. Cette séparation peut être assurée par des membranes permettant la filtration des composants plasmatiques et ne retenant que les cellules sanguines. Les cellules sanguines sont réinjectées avec la solution de remplacement (PFC ou albumine), alors que le plasma est, quant à lui, soustrait du patient et non réinjecté.

Le volume du plasma à épurer tient compte de différents paramètres. L'efficacité optimale d'épuration est obtenue par l'échange d'un volume compris entre une et deux masses plasmatiques (soit 3 à 5 L pour un adulte de corpulence moyenne). L'échange d'une masse permet d'épurer 60 % des anticorps ou des complexes immuns circulants. Celui de 1,4 masse soustrait 75 % de ceux-ci. Le volume que l'on échangera (on commence habituellement à une masse plasmatique), ainsi que la fréquence des plasmaphérèses dépendront de la pathologie de base, de sa sévérité et d'une analyse coût-bénéfice (risque encouru et effet secondaire observé *vs* bénéfice attendu).

Le système assurant l'extraction du plasma par la séparation des éléments figurés est connecté au patient par un abord veineux qui doit être de calibre suffisant. On privilégiera les voies veineuses périphériques.

Une anticoagulation est nécessaire. Pour une plasmaphérèse continue avec filtration sur machine de dialyse, il faut administrer 3 000 à 5 000 U d'héparine en bolus et continuer avec 500 à 2 000 U/heure dans le site proximal du circuit extracorporel. En cas de coagulopathie préexistante, on diminuera les doses en fonction de la sévérité de cette dernière. Une partie de l'héparine ainsi administrée ne sera pas active sur le plan systémique, car épurée avec le plasma. Il faut toutefois éviter de faire des gestes invasifs dans les heures qui suivent la plasmaphérèse et, lorsque cela est possible, il faut les programmer avant celle-ci.

En règle générale, pour éviter une carence en facteurs, en particulier de la coagulation, la majorité des centres administrent 500 mL de PFC à la fin de chaque plasmaphérèse si elles se font de façon rapprochée (48 à 72 heures entre les échanges). Notre choix est de ne pas administrer de PFC après les plasmaphérèses, même rapprochées, sauf si surviennent des problèmes de coagulation évidents. Notre choix est de faire les plasmaphérèses avec de l'albumine, sauf dans le cas du purpura thrombotique thrombocytopénique où les PFC sont le liquide de substitution de choix.

Tolérance aux échanges plasmatiques

La tolérance des échanges plasmatiques est plutôt bonne. Cependant, des effets secondaires peuvent survenir, listés dans le tableau VI. Ces effets secondaires peuvent survenir dans environ 5 % des cas comprenant la survenue de paresthésies, d'une hypotension orthostatique, d'une urticaire, de frissons, de nausées [17]. Plus rarement, des symptômes hémorragiques peuvent être notés dans le contexte d'une baisse des facteurs de la coagulation.

Tableau VI – Complications des échanges plasmatiques.

- Hypotension artérielle
- Hypotension orthostatique
- Réactions allergiques : urticaire, bronchospasme
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- Transmission d'une infection virale
- Infection de la voie d'accès (surtout si voie veine use centrale)
- Les complications techniques : hémolyse, coagulation dans les système, embolie gazeuse, déconnection avec hémorragie.
- Hyperexcitabilité du système neuromusculaire (paresthésie péri-orale, frisson, maux de tête, tétanie, arythmie ou tétanie)
- Malaises liés à l'hypocalcémie
- Alcalose métabolique
- Troubles digestifs : nausées, vomissements
- Trouble du rythme cardiaque
- Thrombopénie
- Hémorragie sur déplétion des facteurs de la coagulation
- Microembolies pulmonaires
- Réactions transfusionnelles

Des complications hémodynamiques peuvent survenir. La circulation à faible volume est bien tolérée, mais la plus extrême prudence reste cependant nécessaire en cas de coronaropathie sévère ou lorsque le patient est hémodynamiquement instable. Un malaise vagal n'est pas exceptionnel. Des insuffisances cardiaques aiguës, des ischémies myocardiques, des arythmies et des œdèmes pulmonaires non cardiogéniques ont été rarement rapportés. Un monitoring rapproché s'impose tout particulièrement dans le syndrome de Guillain-Barré qui, en raison d'une fréquente dysautonomie associée, peuvent présenter des alternances d'hypo/hypertension et de brady/tachycardie (utilité du Trandate® dans ce cas).

Parmi les complications fréquentes, on trouve les malaises liés à l'hypocalcémie, les réactions allergiques selon les produits de remplacement utilisés et surtout avec les PFC, les œdèmes pulmonaires lésionnels (PFC), les complications liées à la voie d'accès et les complications techniques : hémolyse, coagulation dans les systèmes, embolie gazeuse, déconnection avec hémorragie. Des complications peuvent également liées aux choix du soluté de

remplacement : hypotension, urticaire, bronchospasme, syndrome de détresse respiratoire aigu avec le PFC, transmission de maladie virale avec le PFC, qui peut être prévenue par l'utilisation de plasma viro-inactivé. On note également les effets secondaires liés au citrate : hyperexcitabilité du système neuromusculaire (paresthésie péri-orale, frisson, maux de tête, tétanie, arythmie ou tétanie), que l'on peut prévenir en donnant un gramme de gluconate de calcium par 1 500 mL de PFC, risque d'alcalose métabolique : surtout chez le patient oligurique. En effet, si la diurèse est faible, le citrate transformé en bicarbonate n'est pas excrété et après 3 500 mL de PFC le risque alcalose semble réel (augmentation du risque probable si on utilise comme anticoagulant l'ACD-A qui contient aussi du citrate) et peut être décelé par une gazométrie de contrôle ; des troubles digestifs ne répondant qu'à la diminution de la quantité de citrate perfusé en anticoagulant par héparine ou en changeant d'ACD ; des troubles du rythme.

Les troubles de la crase sanguine doivent être redoutés. Une thrombopénie secondaire est possible (surtout lors de plasmaphérèse par centrifugation) et des hémorragies sur déplétion des facteurs de la coagulation le sont également, bien que rarement, et probablement parce que les facteurs pro- et anticoagulants sont épurés en proportions semblables. Idéalement, on ne programmera pas d'intervention chirurgicale élective dans les 48 heures suivant une plasmaphérèse, ce qui correspond au temps nécessaire à la compensation pour la thrombopénie et la déplétion en facteur de coagulation. Lorsque le produit de substitution est l'albumine, une déplétion de facteurs l'hémostase peut ne pas être compensée en cas d'affection hépatique sous-jacente.

En réalité, il se produit plus souvent une activation de la coagulation qui, associée soit à une déplétion en antithrombine III, soit à une activité biologique diminuée de cette dernière, comporte un risque thrombotique qui pourrait expliquer des microemboles pulmonaires avec agrégations de leucocytes et de plaquettes dans la circulation pulmonaire, comme cela est connu lors de dialyse.

Après une séance de plasmaphérèse, les taux d'immunoglobuline et du complément (C3, C4, CH50) diminuent à 30-50 % du niveau avant échange plasmatique. Si les échanges se font quotidiennement, ces taux, après 10 jours, seront inférieurs à 8 % des taux initiaux. La conséquence de ces modifications sur l'incidence des infections n'est pas définitivement établie, de sorte que l'administration d'immunoglobuline ne peut être préconisée systématiquement et doit être discutée selon l'intensité des échanges et de cas en cas.

Le taux de cholinestérase après un échange diminue déjà à un tiers de son taux basal et à 10 % après plusieurs échanges, de sorte que les patients paralysés avec des myorelaxants par dépolarisation de membrane (suxaméthonium) peuvent présenter des apnées

prolongées et nécessiter une ventilation prolongée. Il faut environ 60 heures pour que les taux de cette enzyme se normalisent. Les autres enzymes (transaminase, LDH, CK, amylase) sont abaissées par l'épuration pour 48 à 72 heures, ce qui peut masquer par exemple un diagnostic enzymatique d'infarctus.

Conclusion

Les IgIV et les échanges plasmatiques sont des traitements immunomodulateurs utilisés depuis plus de 30 ans. Si les biothérapies ont permis de faire des progrès importants dans le traitement des maladies inflammatoires et/ou auto-immunes, de nombreuses indications des échanges plasmatiques persistent et la consommation des IgIV augmente encore chaque année. Les effets secondaires de ces médicaments, s'ils sont rares, doivent être connus des urgentistes.

Références

1. Dwyer JM (1992) Manipulating the immune system with immune globulin. N Engl J Med 326: 107-16
2. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG *et al.* (2001) The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. Ann Intern Med 135: 165-74
3. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN *et al.* (2001) A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 28: 187-96
4. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M *et al.* (2003) Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. Ann Intern Med 139: 8-18
5. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F *et al.* (2013) Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: A Retrospective study of 10 patients and review of the literature. Clin Infect Dis [Epub ahead of print]
6. Godeau B, Chevret S, Varet B *et al.* (2002) Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe auto-immune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet 359: 23-9
7. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS *et al.* (1991) A single intravenous infusion of gammaglobulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med 324: 1633-9
8. Van Schaik IN, Winer JB, De Haan R, Vermeulen M (2002) Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2: CD001797

9. Gajdos P, Tranchant C, Clair B *et al.* (2005) Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. Arch Neurol 62: 1689-93
10. Dalakas M, Illa I, Dambrosia J *et al.* (1993) A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 329: 1993-2000
11. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N (2001) Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Brain 124: 145-53
12. Glotz D, Antoine C, Julia P *et al.* (2002) Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). Am J Transplant 2: 758-60
13. Misbah SA, Chapel HM (1993) Adverse effects of intravenous immunoglobulin. Drug Safety 9: 254-62
14. Dhainaut F, Guillaumat PO, Dib H *et al.* (2013) In vitro and in vivo properties differ among liquid intravenous immunoglobulin preparations. Vox Sang 104(2): 115-26
15. Kazatchkine MD, Kaveri SV (2001) Immunomodulation of auto-immune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 345: 747-55
16. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C (1997) Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Ann Neurol 41: 89-96
17. Norda R, Berseus O, Stegmayr B (2001) Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. Transfus Apher Sci 25: 33-41

Principaux immunosuppresseurs et complications spécifiques

5

L. MOUTHON

Points essentiels

- Au cours de la plupart des pathologies auto-immunes ou inflammatoires systémiques, le traitement de fond de première intention est la corticothérapie.
- Cependant, les corticoïdes administrés par voie générale ont des effets secondaires multiples dont la fréquence est corrélée positivement à la posologie quotidienne, à la dose cumulée et à l'âge du patient.
- Afin de réduire cette posologie, un certain nombre de stratégies à visée d'épargne cortisonique peuvent être proposées comprenant l'association à des traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs.
- Les immunosuppresseurs sont ainsi parfois justifiés d'emblée seuls ou en association aux corticoïdes ; ailleurs ils sont utilisés en seconde intention pour franchir un seuil de corticodépendance ou en cas d'échec des corticoïdes seuls.
- De façon plus récente, un certain nombre de biothérapies, à l'origine d'une immunosuppression plus ciblées, ont démontré leur efficacité dans certaines maladies auto-immunes/inflammatoires chroniques.
- Les traitements immunosuppresseurs et les biothérapies ont des effets secondaires spécifiques qu'il est important que l'urgentiste connaisse, certains d'entre eux pouvant justifier une admission en urgence.

Introduction

Au cours de la plupart des pathologies auto-immunes ou inflammatoires systémiques, le traitement de fond de première intention est la corticothérapie. Dans certaines situations, les immunosuppresseurs et/ou les traitements immunomodulateurs sont justifiés d'emblée, le plus souvent en association aux corticoïdes ; tandis

L. Mouthon (✉), Service de médecine interne, hôpital Cochin, 75014 Paris, Centre de Référence pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, AP-HP et Université Paris Descartes, Paris – e-mail : luc.mouthon@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

qu'ils seront utilisés quelquefois en seconde intention en cas de corticodépendance ou d'échec des corticoïdes prescrits seuls par voie générale (tableau I).

Tableau I – Traitement immunosuppresseurs et biothérapies.

Immunosuppresseurs	Biothérapies
Azathioprine	Infliximab (Remicade®)
Cyclophosphamide	Adalimumab (Humira®)
Méthotrexate	Étanercept (Enbrel®)
Mycophénolate mofétil	Certolizumab pegol (Cimzia®)
Léflunomide	Rituximab (Mabthera®)
Ciclosporine	Anakinra (Kineret®)
Tacrolimus	Abatacept (Orencia®)
Sirolimus	Tocilizumab (Roactemra®)

Corticothérapie

Indications

Les corticoïdes constituent le traitement anti-inflammatoire de référence, et les indications à la corticothérapie se sont progressivement élargies [1]. Cependant, les corticoïdes administrés par voie générale ont des effets secondaires multiples et, s'ils sont indispensables dans certaines pathologies, leur prescription peut être quelquefois discutée à une époque où l'arsenal des immunosuppresseurs incluant les biothérapies et les immunomodulateurs est de plus en plus large. La fréquence des effets secondaires des corticoïdes est corrélée positivement à la posologie quotidienne, à la dose cumulée et à l'âge du patient [2]. Afin de réduire cette posologie, un certain nombre de stratégies à visée d'épargne cortisonique peuvent être proposées comprenant la recherche de la posologie minimale efficace, le fractionnement des doses, la prescription à jours alternés lorsque la pathologie le permet et surtout l'association à des traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs [1].
Pour exemple, les immunosuppresseurs tels que le méthotrexate [3] ou les anti-TNF-α [4] ont montré leur effet d'épargne cortisonique dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et, de façon notable, leur activité propre sur le traitement de la maladie, les corticoïdes n'étant

plus recommandés en première intention par la Haute Autorité de Santé dans le traitement de la PR. De plus, lorsqu'elle est possible, l'utilisation des corticoïdes locaux, par exemple sous forme d'infiltrations dans la PR ou de corticoïdes inhalés dans l'asthme peut aider à diminuer la dose prescrite par voie générale [1].

Effets secondaires

La corticothérapie peut entraîner de nombreux effets secondaires (tableau II). Certains sont semblables à ceux observés lors de l'exposition excessive à l'hormone naturelle que réalise le syndrome de Cushing, d'autres sont exclusivement observés lors de l'administration thérapeutique des corticoïdes. Il est indispensable d'informer les patients des effets secondaires de la corticothérapie dès l'initiation du traitement et de prendre des mesures préventives de manière à réduire leur risque de survenue. La fréquence de ces effets secondaires varie en fonction du terrain et des modalités du traitement (dose, durée, molécule) [1].

Hypercorticisme iatrogène

Obésité facio-trunculaire

Prescrite à fortes doses et de manière prolongée, la corticothérapie entraîne des modifications morphologiques de type syndrome de Cushing, qui représentent un des écueils majeurs des traitements prolongés.

Diabète

Les corticoïdes peuvent aggraver un diabète préexistant ou révéler un diabète latent. Le plus souvent, le diabète cortico-induit est réversible à l'arrêt du traitement. Cependant, le retour à la normale des chiffres de glycémie peut demander plusieurs mois. Il sera important de prévenir l'apparition d'un diabète sucré par le respect d'un régime pauvre en sucres. Il est impératif de surveiller la glycémie à jeun chez les patients sous corticoïdes au long cours, et d'évoquer le diagnostic de diabète décompensé chez un malade qui maigrit au cours des premiers mois d'un traitement corticoïde et qui présente un syndrome polyuro-polydypsique.

Hyperlipidémie

La corticothérapie prolongée entraîne une hypertriglycéridémie et est reconnue comme un facteur d'athérogenèse.

Troubles endocriniens

En plus du diabète et de l'hyperlipémie, on note la survenue possible d'un hirsutisme, d'une aménorrhée, d'une altération des fonctions sexuelles.

Tableau II – Effets secondaires des traitements corticoïdes.

Hypercorticisme
Obésité facio-tronculaire, lipomatoses
Troubles endocriniens : diabète, hirsutisme, alopécie, aménorrhée, diminution de la libido
Hyperlipidémie
Hypercatabolisme protidique
Hypertension artérielle
Ostéoporose
Ostéonécrose aseptique
Retard de croissance (enfant)
Myopathie
Ruptures tendineuses
Troubles cutanés : acné, folliculite bactérienne, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie cutanée, hypopigmentation
Infections
Bactériennes : pyogènes, listériose, légionellose, nocardiose, actinomycose
Tuberculose et mycobatéries atypiques
Anguillulose maligne
Virales : Herpès virus (HSV, VZV, HHV8)
Opportunistes : pneumocytose, aspergillose, cryoptococcose, mucormycose
Sevrage de la corticothérapie
Insuffisance surrénale
Syndrome de sevrage : anxiété, asthénie, dépression, douleurs, fièvre
Reprise évolutive de la maladie
Complications digestives
Perforation digestive
Pancréatite aiguë ou chronique
Complications oculaires
Cataracte
Hypertonie oculaire et glaucome
Infections
Retard de cicatrisation cornéenne

Complications neuropsychiques
Mineures : hyperexcitabilité, euphorie, insomnie, logorrhée
Majeures : état psychotique aigu
Hypersensibilité
Thromboses
Complications hématologiques
Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles
Polyglobulie, éosinopénie
Lymphopénie, hypogammaglobulinémie

Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle peut survenir chez certains patients, nécessitant un traitement spécifique, et la prise de la pression artérielle fait partie de la surveillance de tout patient sous corticoïdes au long cours. La survenue d'une hypertension artérielle est prévenue par la mise en place d'un régime désodé strict.

Ostéoporose cortisonique

Les corticoïdes peuvent être à l'origine d'une ostéoporose cortico-induite et il est impératif de la prévenir. La perte osseuse cortico-induite est précoce, trabéculaire, dose-dé-pendante. Elle peut être prévenue par des mesures générales visant à augmenter les apports calciques et par une administration précoce dès les premiers jours de la corticothérapie de calcium et de vitamine D chez tous les patients, d'autant plus qu'ils présentent des facteurs de risque d'ostéoporose (sujet âgé, femme ménopausée, immobilisation prolongée). Bien que le bénéfice n'en soit pas démontré à ce jour, nous recommandons, lorsque la corticothérapie est prescrite à forte dose et de manière prolongée, d'ajouter à la prescription de calcium et de vitamine D un biphosphonate en une prise hebdomadaire, en l'absence de pathologie gastro-duodénale contre-indiquant ce traitement.

Ostéonécrose aseptique

Sa fréquence est très variable. Elle est souvent bilatérale et survient avec prédilection sur les têtes fémorales. Il faut savoir évoquer précocement le diagnostic et le confirmer par la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique nucléaire précédée éventuellement d'une scintigraphie osseuse.

Retard de croissance

Il est proportionnel à la dose totale utilisée. Le retard de croissance est réversible si la corticothérapie est arrêtée suffisamment tôt avant la puberté. Lorsqu'un retard de croissance est constaté, il

faut rediscuter l'indication absolue de la corticothérapie et l'intérêt de traitements à visée d'épargne cortisonique, en raison du risque de diminution staturale définitive.

Myopathie cortisonique

Elle est fréquente et invalidante, rhizomélique, indolore et insidieuse. Elle entraîne fréquemment une amyotrophie. Elle peut être différenciée d'une atteinte musculaire inflammatoire car les CPK sont normales. Elle peut être améliorée par une kinésithérapie. Les corticoïdes entraînent plus rarement des ruptures tendineuses.

Complications cutanées

Elles sont aujourd'hui bien connues : acné et folliculite bactérienne, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, troubles de la pigmentation et retard à la cicatrisation.

Infections

On observe sous corticoïdes une susceptibilité accrue aux infections, multifactorielle. Il est classique d'observer une hypogammaglobulinémie chez les malades recevant de fortes doses de corticoïdes de manière prolongée.

Infections bactériennes

Il peut s'agir d'infections à pyogènes, en particulier à staphylocoques et à bacilles à Gram négatif, à *Listeria*, à *Legionella*. Des infections canalaires (voies urinaires et biliaires) peuvent survenir. Enfin, des infections à bactéries à croissance lente peuvent survenir plus rarement, en particulier des infections à *Nocardia* ou des actinomycoses.

Tuberculose

Une tuberculose peut être réveillée sous corticoïdes, en particulier chez un malade ayant un antécédent de tuberculose. Cela justifie la réalisation d'une radiographie thoracique et d'une intradermoréaction à la tuberculine avant l'instauration d'une corticothérapie prolongée. Si le patient chez qui la corticothérapie est débutée a un antécédent de tuberculose documentée dont le traitement n'a pas été complet, un traitement antituberculeux complet sera débuté en même temps que la corticothérapie. Chez les patients n'ayant pas d'antécédent tuberculeux, le risque d'une contamination tuberculeuse est bien entendu possible.

Anguillulose maligne

La corticothérapie peut favoriser la survenue d'une anguillulose maligne chez un sujet ayant des antécédents d'anguillulose ou porteur d'anguillules dans les selles quelquefois plus de 30 ans après le retour en France. Ce risque justifie de manière systématique l'administration d'ivermectine (Stromectol®) en prise unique à l'instauration de la corticothérapie chez un patient originaire de ou ayant voyagé en pays d'endémie.

Infections virales

Il s'agit de varicelle-zona. En cas de contage avec un sujet infecté par le virus varicelle-zona, des immunoglobulines intraveineuses peuvent être administrées dans les 72 heures à visée prophylactique.

Infections opportunistes

D'autres infections comme des pneumocystoses pulmonaires, en particulier chez les malades très lymphopéniques.

Vaccins vivants

Ils sont formellement contre-indiqués en cas de corticothérapie à une dose de 0,5 mg/kg ou plus. Il n'y a pas de consensus sur leur indication lorsque les patients reçoivent une dose plus faible de prednisone.

Effets secondaires digestifs

Il n'y a pas de démonstration que les corticoïdes favorisent la survenue d'ulcères gastriques ou duodénaux. En revanche, la coprescription de corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens majore ce risque. Il n'y a donc pas d'indication à prescrire un traitement anti-acide à un patient sous corticoïdes par voie générale au long cours. En revanche, les corticoïdes augmentent la sécrétion acide gastrique et peuvent justifier la prescription d'un tampon gastrique qui sera administré une heure trente après les repas.

Cataracte

Le risque de développer une cataracte, de localisation sous-capsulaire postérieure, est proportionnel à la dose totale de corticoïdes qu'a reçus le patient. Des variations interindividuelles dans le risque de développer ce type de complication pour une dose donnée de prednisone sont cependant observées. Il faut pratiquer un examen ophtalmologique de dépistage en cas de baisse de l'acuité visuelle. Le traitement de la cataracte est chirurgical, le plus souvent ambulatoire avec la pose d'un implant cristallinien.

Troubles neuro-psychiques

Les corticoïdes entraînent fréquemment des signes d'imprégnation sans gravité : surexcitation, euphorie, logorrhée, insomnie. Les accidents majeurs sont beaucoup plus rares, réalisant des tableaux psychotiques aigus. Les troubles psychiques semblent plus fréquents à des posologies élevées > 40 mg/j de prednisone, sans lien avec d'éventuels antécédents psychiatriques, plus souvent dans les 10 jours suivant l'instauration du traitement. Les traitement consiste en une suppression des glucocorticoïdes ou au moins une diminution de leur dose. Des neuroleptiques ou des benzodiazépines sont le plus souvent efficaces. La rechute des troubles psychiques n'est pas constante en cas de reprise ultérieure de la corticothérapie.

Réactions d'hypersensibilité

Il existe des réactions d'hypersensibilité immédiate après administration de corticoïdes pouvant aller de poussées urticariennes à un choc anaphylactique. Cette dernière complication est décrite surtout chez des sujets asthmatiques, allergiques à l'aspirine, après administration intraveineuse. Les sulfites présents dans certaines préparations injectables (Soludécadron®, Célestène®) devraient être systématiquement évitées chez les sujets à risque.

Thromboses veineuses

Des thromboses ont été rapportées sous corticothérapie, en particulier en présence d'un syndrome inflammatoire important. Au cours de la maladie de Horton, de manière à prévenir le risque de survenue d'une thrombose, un traitement antiagrégant ou anticoagulant à dose efficace peut être mis en place dans les premières semaines suivant l'instauration de la corticothérapie.

Modifications hématologiques

Sous corticoïdes, il est classique d'observer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles liée à une démargination. En début de traitement, cette hyperleucocytose peut dépasser 20 000/mm^3. En revanche, le nombre des lymphocytes et des éosinophiles diminue. Certains de ces effets secondaires peuvent être prévenus (acné, hypertension artérielle [HTA], diabète, ostéoporose, glaucome, troubles du sommeil), d'autres non (obésité facio-tronculaire, ostéonécrose aseptique, myopathie, cataracte) [5].
Dans une étude récente portant sur environ 2 500 patients traités par corticoïdes [6], plus de 90 % d'entre eux ont signalé la survenue d'au moins un effet secondaire, dont plus de la moitié étaient très invalidants. Les principaux effets indésirables étaient : prise de poids (70 %), cataracte (15 %), ostéoporose fracturaire (12 %). Parmi les patients recevant de faibles doses (< 7,5 mg/j) de prednisone, la durée du traitement était significativement associée à la survenue de complications cutanées (acné, fragilité), d'une prise de poids et d'une cataracte [6].

Immunosuppresseurs

Généralités

Les immunosuppresseurs constituent une pierre d'angle du traitement des maladies systémiques et/ou auto-immunes. Les indications des immunosuppresseurs varient selon l'affection et le contexte clinique (tableau III). Les immunosuppresseurs sont ainsi parfois justifiés d'emblée seuls ou en association aux corticoïdes ; ailleurs, ils sont utilisés en seconde intention pour franchir un seuil

Tableau III – Principales maladies auto-immunes/inflammatoires chroniques justifiant un traitement immunosuppresseur.

Connectivites	Vascularites	Cytopénies auto-immunes	Autres
LES grave	PAN et SCS graves	AHAI corticorésistantes	Maladie de Crohn grave
Syndrome de Gougerot-Sjögren grave	Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) systémique	PTI sévère résistant au traitement bien conduit	Sarcoïdose
Dermatomyosites et polymyosites cortico-résistantes	Maladies de Behçet grave		Goodpasture
Sclérodermie systémique	MPA grave		Glomérulonéphrites
PR			Hépatites auto-immunes

LES : lupus érythémateux systémique ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; PAN : périartérite noueuse ; SCS : syndrome de Churg et Strauss ; MPA : polyangéite microscopique

de corticodépendance ou en cas d'échec des corticoïdes seuls. Le choix de l'immunosuppresseur est fonction de l'affection en cause et repose idéalement sur la physiopathologie. Ainsi, par exemple lorsque l'immunité humorale est prépondérante, il est logique de choisir un médicament actif sur les lymphocytes B (LB) [7]. Nous aborderons dans ce chapitre les immunosuppresseurs les plus prescrits et nous envisagerons leurs principales indications et leurs effets secondaires qui doivent être connus des urgentistes (tableau IV).
L'introduction d'un traitement immunosuppresseur n'est pas anodine et en modifiant la qualité et l'intensité de la réponse immunologique, les médicaments immunosuppresseurs exposent en tout premier lieu au risque infectieux, dont l'intensité et le type varient en fonction de la molécule prescrite. Une telle éventualité impose donc de respecter un certain nombre de précautions élémentaires comme s'assurer de la bonne indication du traitement immunosuppresseur, vérifier l'absence de contre-indication que représente un foyer infectieux ou une infection en cours, et assurer un suivi clinique et biologique tout au long du traitement. Il faut donc vérifier au préalable l'absence de foyer infectieux, présent ou potentiel, notamment dentaire et ORL, l'absence d'infection évolutive, et toujours se méfier du réveil d'une tuberculose ancienne si celle-ci n'a pas été correctement traitée. Dans ce dernier cas, il sera alors nécessaire de couvrir ce risque par un traitement antituberculeux complet. Enfin, les vaccins vivants seront contre-indiqués chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur [8].

Tableau IV – Principales complications des immunosuppresseurs.

	Complications fréquentes	Complications rares	Surveillance
Azathioprine	Hépatique	Lymphomes	Hépatique et hématologique
Cyclophosphamide	Hématologique, infectieuse et vésicale	Lymphomes, cancer de vessie	Hématologique et vésicale
Mycophénolate mofétil	Digestive		Digestive, hématologique
Méthotrexate	Hématologique, digestive (mucite, diarrhée)	Pneumopathies interstitielles, hépatites, encéphalopathies	Hépatique, hématologique, pulmonaire
Leflunomide		Allergie	Hépatique
Ciclosporine	Rénale, HTA, gingivale et pilosité		Rénale, pression artérielle
Tacrolimus	Hypertension, néphrotoxicité, hépatotoxicité et diabète		Rénale, pression artérielle hépatique glycémique
Sirolimus	Œdèmes périphériques, troubles gastro-intestinaux, hépatiques, hématologiques et hyperlipidémie	Pneumopathies interstitielles	Hépatique, hématologique Lipidique pulmonaire
Infliximab, étanercept	Anticorps anti-nucléaires	Allo immunisation, Infections intracellulaires,	Anticorps anti-nucléaires
Rituximab		Neutropénie, LEMP	Hématologique
IL1-RA	Neutropénies, réactions aux points d'injection.		Hématologique
Tocilizumab (Roactemra®)	Neutropénie, cytolyse hépatique, hyperlipémie, infection		Hépatique hématologique lipidique
Abatacept (Orencia®)	Neutropénie, cytolyse hépatique, infection.		Hépatique hématologique

HTA : hypertension artérielle ; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Azathioprine (Imurel®)

Mode d'action

L'azathioprine est une prodrogue rapidement transformée en 6-mercaptopurine qui agit sur la synthèse de l'ADN des cellules en division, en particulier des leucocytes. Elle abaisse le nombre des lymphocytes, en particulier des lymphocytes T (LT) $CD8^+$, alors que son action semble moindre sur les LB. Elle contribue aussi à diminuer la synthèse des immunoglobulines [9], la sécrétion d'interleukine (IL)-2 et de TNF-α.

Indications

L'azathioprine est indiquée dans le traitement de fond du lupus érythémateux systémique (LES), d'autres connectivites comme le syndrome de Gougerot-Sjögren et de certaines vascularites systémiques comme les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (ANCA). Ce traitement peut être prescrit en relais du cyclophosphamide [10].
La posologie habituelle est de 2 à 3 mg/kg/j en 2 prises *per os.* L'efficacité clinique est souvent retardée de 4 semaines environ.

Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec l'azathioprine sont les troubles gastro-intestinaux et les leucopénies, qui surviennent chez plus de 10 % des patients. Les infections, manifestations allergiques, les anémies, thrombopénies et pancytopénies sont classiques (1 à 10 %). Ainsi, les infections bactériennes et virales, surtout herpétiques, sont favorisées par une neutropénie et/ou une lymphopénie. Les pancréatites sont rares (< 1 %). La plupart de ces effets secondaires se résolvent à la diminution ou à l'arrêt du traitement. L'étude de l'activité de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) peut prédire la survenue d'une toxicité hématologique chez les patients déficients (1 sur 300 dans la population générale). Mais une toxicité hématologique peut survenir alors que l'activité de la TPMT est normale. Des tumeurs ou des lymphomes induits peuvent survenir, principalement en cas de coprescription avec d'autres immunosuppresseurs chez les malades ayant subi une transplantation d'organe, avec un risque qui semble accru de 50 à 100 fois. Chez les patients traités pour maladies auto-immunes, le risque relatif est beaucoup plus faible. Cependant, chez des patients pris en charge pour une maladie systémique, l'azathioprine peut entraîner un risque accru de développer un lymphome non hodgkinien et des cancers cutanés sous forme d'épithéliomas baso-cellulaire et/ou spino-cellulaire. L'azathioprine ne semble pas tératogène et peut être maintenu au cours d'une grossesse. Ainsi, c'est l'immunosuppresseur de choix chez la femme enceinte.

Une situation particulière est à bien connaître pour l'urgentiste, bien que très rare. Il s'agit des réactions d'intolérance avec toxicité hépatique (cytolyse modérée), digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales), allergie cutanée (éruption maculo-papuleuse, urticaire) et fièvre qui peut être quelquefois spectaculaire et difficile à diagnostiquer [11].

Cyclophosphamide (Endoxan®)

Mode d'action

Le cyclophosphamide est un alkylant cytotoxique pour les LT, LB et les cellules tueuses naturelles (NK).

Indications

Le cyclophosphamide est indiqué dans le traitement de fond de certaines formes graves de LES ou d'autres connectivites et de certaines vascularites systémiques comme la granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement nommée granulomatose de Wegener) ou les vascularites du groupe de la périartérite noueuse en l'absence d'infection virale documentée et lorsqu'existent des signes de gravité.

Modalités d'administration

Administré par voie intraveineuse en bolus sur une heure, sa posologie et sa fréquence d'administration varient de 0,5 grammes dose totale toutes les 2 semaines pendant 3 mois dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques à 0,6 à 0,7 g/m², diminuée à 0,5 g/m² chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale toutes les 2 semaines puis toutes les 3 semaines dans le traitement des vascularites ANCA-positives. Sa toxicité vésicale immédiate justifie une bonne hydratation et l'association à l'urimitexan (Mesna®) (60 à 100 % de la dose totale de cyclophosphamide prescrits en 3 injections au début, puis 4 et 8 heures après la perfusion de cyclophosphamide). Prescrit par voie orale, sa posologie habituelle est de 1 à 2 mg/kg/j en association d'urimitexan (Mesna®) *per os* (un comprimé par jour). L'efficacité clinique est obtenue vers la 2e semaine.

Effets secondaires

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants (tableau V). Le cyclophosphamide expose à une toxicité hématologique aiguë dose-dépendante, nécessitant un contrôle mensuel de l'hémogramme. Les autres effets secondaires sont digestifs (nausées, vomissements, rarement diarrhées), vésicaux liés à un de ses métabolites (cystites hémorragiques interstitielles immédiates ou retardées exposant au risque tardif de cancer de vessie). Les risques de cystite

Tableau V – Effets secondaires du traitement par cyclophosphamide.

Toxicités fréquentes (> 10 %)
Nausées (IV > PO)
Stomatite (fortes doses)
Myélosuppression (16-66 %) : neutropénie (nadir 8-12e jour IV), lymphopénie
Infections : bactériennes, parasitaires, virales et en particulier opportunistes (pneumocystose, zona, aspergillose, mycobactérioses…)
Cystite (prévenue par l'administration de mesna)
Aménorrhée par insuffisance ovarienne (20-66 % des cas au cours des maladies systémiques), **stérilité définitive** surtout femmes âgées > 25 ans et en cas de traitements prolongés
Azoospermie (jusqu'à 60 % après 6 mois de traitement), parfois réversible
Alopécie
Toxicités rares (1-10 %)
Cancers secondaires (RR 2,4) : vessie (3-5 %) RR 33, leucémies (< 1 % au cours des maladies systémiques, pour des doses cumulées > 50 g) ; lymphomes (RR 11)
Myélodysplasies : (2 %)
Cardiotoxicité (pour les fortes doses : troubles du rythme, myocardiopathie aiguë, insuffisance cardiaque congestive)
Effet parasympathomimétique (congestion nasale, myopie aiguë) rétention hydrique « ADH like » favorisant les cystites hémorragiques

PO : per os ; IV : intraveineux.

hémorragique sont systématiquement prévenus par une hydratation suffisante et l'adjonction de mesna. La toxicité gonadique est aussi dose-dépendante et expose au risque d'azoospermie, pouvant être irréversible, ou de ménopause précoce, lorsque la dose cumulée dépasse 6-12 grammes en fonction de l'âge de la patiente [12].
La question de l'hypofertilité induite par ce médicament doit être abordée avec le patient avant de débuter le traitement. Elle justifie chez l'homme jeune une congélation de sperme [13]. Chez la femme jeune, aucune méthode de prévention de l'hypofertilité n'est actuellement validée, mais des propositions doivent être faites à la patiente comme un traitement œstroprogestatif (en l'absence de contre-indication), par analogues de la LHRH ou un prélèvement d'ovaire pour conservation *ex vivo* [13]. L'oncogénicité du cyclophosphamide se traduit par un risque accru de survenue de cancers de vessie, et à un moindre degré d'autres tumeurs solides et de dysmyélopoïèse qui persiste plusieurs années après la fin du traitement [14].
Ces effets secondaires justifient que la prescription de cyclophosphamide soit discutée au cas par cas et qu'une dose faible soit administrée lorsque c'est possible, en prescrivant en relais un autre immunosuppresseur ayant moins d'effets secondaires.

5

Méthotrexate

Mode d'action

Le méthotrexate est un anti-métabolique anti-folique inhibiteur de la synthèse de l'ADN. À forte dose, le méthotrexate est utilisé dans le traitement des hémopathies malignes ou des tumeurs solides. À posologie faible, il possède aussi une activité anti-inflammatoire (par accumulation d'adénosine et baisse des leucotriènes) et immunosuppressive en particulier sur les LT dont les mécanismes sont mal connus.

Indications

Le méthotrexate est indiqué dans le traitement de fond de la PR, mais aussi dans les myopathies inflammatoires [15] et plus rarement dans certaines connectivites ou vascularites systémiques [16].

Modalités d'administration

Les posologies utilisées en médecine interne varient de 7,5 (dans la PR) à 40 mg (dose maximale prescrite dans les myopathies inflammatoires) en une prise hebdomadaire per os (1 à 3 prises) ou par voie intramusculaire. Son efficacité est généralement obtenue après 1, voire 2 mois, de traitement.

Effets secondaires

Les effets secondaires du méthotrexate sont fréquents mais le plus souvent bénins : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), éruption cutanée allergique ; cytolyse hépatique, cytopénies dose-dépendantes, mucite. Ces dernières sont prévenues par l'administration 1 à 2 jours après chaque prise de 25 mg d'acide folinique (Lederfoline®) [17]. D'autres effets secondaires sont beaucoup plus rares mais plus graves, comme les hépatopathies et les pneumopathies interstitielles. La toxicité hépatique s'observe surtout chez les patients à risque, éthyliques chroniques, consommant des médicaments hépatotoxiques ou porteurs d'une hépatopathie chronique sous-jacente.

Plus rares mais particulièrement graves sont les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes. La prévalence des PID induites par le méthotrexate est estimée entre 2 et 10 % [18]. Le diagnostic de PID au méthotrexate est réalisé par un lavage broncho-alvéolaire ou une biopsie transbronchique montrant une infiltration pulmonaire majoritairement par des LT en l'absence d'infection. Il s'agit le plus souvent de pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS). L'évolution est en général favorable à l'arrêt du médicament (mortalité 1 %).

Des troubles neurologiques centraux (confusion, encéphalopathie, en particulier chez les sujets âgés) peuvent également être observés.

Du fait de ses propriétés antimétaboliques, le méthotrexate est formellement contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement, et sa prescription ne peut se faire que sous couvert d'une contraception orale chez les femmes en période d'activité génitale.

Léflunomide (Arava®)

Mode d'action

Le léflunomide inhibe la synthèse *de novo* des pyrimidines en inhibant la dihydro-orotate déhydrogénase. Il s'agit d'une prodrogue donnant naissance à un métabolite qui induit une inhibition de la prolifération des lymphocytes.

Indications

Il est indiqué dans le traitement de fond de la PR active de l'adulte et du rhumatisme psoriasique. Après une dose d'attaque de 100 mg/j 3 jours de suite, la posologie de l'Arava® est de 10 à 20 mg/j.

Effets secondaires

Il peut occasionner des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), des céphalées, des troubles hématologiques (cytopénies), des hépatites ou des réactions allergiques [19].
De rares cas de pneumopathies induites par le léflunomide ont été rapportés, d'évolution fatale dans 20 % des cas. Son potentiel tératogène nécessite une contraception efficace prolongée.

Ciclosporine A (Neoral®, Sandimmun®)

Mode d'action

La ciclosporine agit essentiellement sur les LT. Elle inhibe une protéine de régulation, la calcineurine, et bloque ainsi l'activation du gène de l'IL2 et la transcription des ARN messagers codant pour l'IL-2.

Indications

La ciclosporine peut être utilisée dans le traitement de fond de la PR, des myopathies inflammatoires en cas d'échec des corticoïdes, des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et du méthotrexate.
Les posologies utilisées dans les maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques sont généralement moindres que celles utilisées au cours des transplantations et varient entre 3 et 5 mg/kg/j en deux prises *per os*. La pharmacocinétique varie d'un individu à

l'autre et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses ; toutefois, la pharmacocinétique de la forme micronisée (Néoral®) est beaucoup plus stable.

Effets secondaires

De nombreux effets secondaires ont été décrits, en général dose-dépendants. Les principaux sont la toxicité rénale, l'hirsutisme, le tremblement et l'hypertrophie des gencives [20]. La toxicité rénale est l'effet secondaire majeur. Elle est soit aiguë et réversible, soit chronique plus ou moins réversible pouvant évoluer vers la fibrose. Une hypertension artérielle est souvent associée. Sa toxicité rénale justifie une surveillance spécifique par la mesure de la créatininémie et le dosage de la concentration résiduelle de ciclosporine. Le tableau peut être celui d'une microangiopathie thrombotique, avec hémolyse mécanique attestée par la présence de schizocytes et thrombopénie.

Mycophénolate mofétil (CellCept®) et acide mycophénolique (Myfortic®)

Mode d'action

Prodrogue inactive qui après hydrolyse libère de l'acide mycophénolique, elle inhibe la prolifération des LB et des LT en inhibant sélectivement et de manière réversible l'inosine monophosphate déshydrogénase nécessaire à la synthèse des nucléosides guanosiques.

Indications

Le mycophénolate mofétil est utilisé en transplantation rénale et dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques [21]. La dose usuelle utilisée chez l'adulte est de 2 à 3 g/j en 2 prises.

Effets secondaires

Le mycophénolate mofétil entraîne une diarrhée dans 10-15 % des cas. On peut noter également une asthénie, de la fièvre et plus rarement des douleurs, un syndrome pseudo-grippal et la survenue de malaises. Comme les autres immunosuppresseurs, le mycophénolate mofétil expose au risque de survenue d'infections [22].

Tacrolimus (Prograf®)

Mode d'action

Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine et agit comme la ciclosporine sélectivement sur les LT. Le tacrolimus a une toxicité rénale identique à celle de la ciclosporine et entraîne moins d'hypertension artérielle.

Indications

Son indication est la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, le diabète, une insuffisance rénale et les perturbations du bilan hépatique.

Sirolimus (Rapamune®)

Mode d'action

Le sirolimus est un macrolide qui inhibe l'activation des LT et la prolifération de l'IL-2 et d'autres facteurs de croissance des LT. Son action inhibitrice sur les LT ne passe pas par l'inhibition de la calcineurine.

Indications

Son indication est la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

Effets secondaires

Parmi les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés, on trouve des œdèmes périphériques, troubles gastro-intestinaux, hépatiques, hématologiques et hyperlipidémie. De nombreux cas de PID ont été rapportés sous sirolimus, pour majorité des pneumopathies organisées [23].

Biothérapies

Seuls seront traités les Ac monoclonaux les plus utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques : les anti-TNF-α et les anti-CD20.

Ac anti-TNF-α

Mode d'action

Quatre produits sont disponibles sur le marché : deux Ac monoclonaux anti-TNF-α, l'infliximab et l'adalimumab, un récepteur dimérisé du TNF-α, l'étanercept et un fragment Fab pégylé monoclonal anti-TNF-α, le certolizumab pégol.

Modalités d'administration

L'infliximab (Remicade®) est un Ac monoclonal anti-TNF-α chimérique. Cela peut expliquer certaines réactions d'intolérance observées avec ce médicament et justifie la prescription simultanée d'un immunosuppresseur, le plus souvent le méthotrexate ou l'azathioprine. L'infliximab est administré sous forme de perfusions intraveineuses tous les 15 jours puis espacées à la dose de 3 à 5 mg/kg selon les indications.

L'adalimumab (Humira®) est un Ac monoclonal humain anti-TNF-α administré sous forme d'injection sous-cutanées de 50 mg tous les 15 jours. Il présente l'avantage d'être complètement humanisé et donc potentiellement de diminuer la fréquence des réactions d'intolérance.

L'étanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion associant deux récepteurs de type 2 du TNF-α (TNF-R2) à un récepteur Fc humain IgG1 et s'administre par voie sous-cutanée 25 mg 2 fois par semaine. Le couplage à un fragment constant d'IgG humaine a pour seul but d'augmenter la durée de vie de la molécule qui atteint environ 5 jours. Des réactions cutanées s'observent dans 20 à 40 % des cas sur les lieux d'injection en début de traitement mais disparaissent progressivement.

Le certolizumab pégol (Cymzia®) est un anticorps pégylé anti-TNF-α. Il n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché que dans la PR.

Indications

Parmi les indications des anti-TNF-α reconnues, on trouve la PR, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaque et l'arthrite chronique juvénile. Les anti-TNF-α peuvent également être utilisés dans les vascularites systémiques en rechute, les uvéites sévères de la maladie de Behçet, la maladie de Still de l'adulte, la sarcoïdose.

Effets secondaires

Les anti-TNF-α sont en règle bien tolérés. Cependant, ils exposent au risque de survenue d'infections bactériennes, de tuberculose, et plus rarement d'autres infections opportunistes : pneumocystose, histoplasmose, aspergillose, listériose [24]. Des Ac anti-nucléaires apparaissent chez 60 % des malades traités par infliximab pour une PR et de rares cas de lupus érythémateux systémique ont été rapportés. Des études sont en cours visant à préciser le risque de lymphome et de cancer chez les malades traités par anti-TNF-α. À ce jour, il ne semble pas que ce risque soit augmenté. De nombreux cas ont été rapportés d'aggravation d'une PID préexistante sous anti-TNF-α, en particulier au cours de la PR ont été rapportés.

Rituximab (Mabthera®)

Mode d'action

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique capable de se lier à la molécule membranaire CD20 du LB. Cette fixation est à l'origine d'une destruction du lymphocyte B de mécanisme complexe : activation du signal d'apoptose, stimulation de la cytotoxicité à médiation cellulaire antigène-dépendante, et activation du complément. Il en résulte une déplétion rapide et prolongée des lymphocytes B, ainsi que de leur production d'immunoglobulines.

Indications

Le rituximab est indiqué dans le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie. Mabthera® est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif. Le rituximab n'a pour l'instant pas d'autorisation de mise sur le marché dans les maladies auto-immunes. Dans la PR, une étude prospective randomisée contre placebo a mis en évidence une efficacité du rituximab dans des polyarthrites rhumatoïdes évolutives sous corticoïdes et immunosuppresseurs. Malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché, son intérêt croissant a déjà été souligné au cours des anémies hémolytiques auto-immunes, du lupus grave réfractaire, des cryoglobulinémies et des vascularites associées aux ANCA (tableau IV) [7].

Dans la PR, la dose de rituximab utilisée était de 1 g/perfusion, deux perfusions étant effectuées à 15 jours d'intervalle. La posologie utilisée dans les autres maladies systémiques est le plus souvent 375 mg/m²/perfusion, quatre perfusions étant administrées à 1 semaine d'intervalle [7]. Certains pratiquent ensuite en cas d'efficacité une injection d'entretien de 0,375 mg/m² tous les 4 mois. La tolérance du rituximab est bonne.

La posologie habituelle est de 375 mg/m², délivrée en perfusion intraveineuse de 2 heures une fois par semaine pendant 4 semaines. La nécessité ou non de renouveler ultérieurement ce traitement dans de telles indications n'a pas été établie.

Effets secondaires

Le rituximab apparaît bien toléré et le nombre d'effets secondaires rapportés est faible. Des réactions sont cependant fréquentes en cours de perfusion, en particulier lors de la première administration. Il peut s'agir d'hypertension artérielle, de fièvre, de frissons, de nausées, de rash cutané éventuellement prurigineux ou encore d'irritation laryngée. La prémédication par corticoïdes permet de réduire la fréquence de ces événements.

Le risque infectieux est plus important chez les patients ayant reçu une ou plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs préalablement au traitement par rituximab. Ce risque est corrélé au cours de la PR à la baisse des IgG (et pas des IgM). Concernant la vaccination, les vaccins vivants sont proscrits et il est nécessaire, si possible, de compléter les vaccinations un mois avant de débuter le rituximab.
Des réactivations virales ont été décrites, dans le contexte d'infections virales chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB).
En dehors des réactions en cours de perfusion, les principaux effets secondaires sont les infections des voies respiratoires, les infections virales à herpes simplex virus (HSV) et virus varicelle zona (VZV) et les candidoses. Plus récemment, d'exceptionnels cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) mortelle survenus chez des patients lupiques traités par rituximab ont été rapportés. Enfin, des neutropénies profondes peuvent survenir.

Anakinra (Kineret®)

Mode d'action

L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 (IL-1) alpha (IL-1alpha) et de IL-1bêta par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI). L'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires.

Indications

L'anakinra a un agrément dans la PR. Il est également utilisé dans les syndromes auto-inflammatoires, dans la maladie de Still de l'enfant ou de l'adulte, les dermatoses neutrophiliques, la polychondrite atrophiante.

Modalités d'administration

La dose recommandée de Kineret® est de 100 mg, administrée une fois par jour en injection sous-cutanée. La dose doit être administrée chaque jour, approximativement à la même heure.

Effets secondaires

Ce sont les neutropénies fréquentes, en règle modérées, des céphalées très fréquentes, des infections graves nécessitant une hospitalisation fréquente. On rencontre des réactions au point d'injection : l'effet indésirable, lié au traitement par Kineret®, rapporté le plus fréquemment et le plus régulièrement a été la RPI. La majorité des RPI (95 %) rapportées était d'intensité légère à modérée : érythème, ecchymoses, inflammation et douleur.

Tocilizumab (Roactemra®)

Mode d'action

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 spécifique de la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-6 ou IL-6R (IL-6 CD126). En se liant au IL-6R le tocilizumab prévient la liaison du complexe IL-6/IL-6-R à une glycoprotéine transmembranaire (gp130) et inhibe la voie de signalisation de l'IL-6 en bloquant à la fois les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6.

Indications

Le tocilizumab est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et dans l'arthrite chronique juvénile. Il est également proposé dans la maladie de Castlemann multicentrique, dans la maladie de Still de l'adulte.

Effets secondaires

La tolérance du tocilizumab dans l'ensemble des études est bonne. Les principaux effets secondaires rapportés sont :

– les infections : elles représentent les effets secondaires les plus fréquents (prévalence de 8 % pour les infections sévères). Il s'agit essentiellement d'infections respiratoires le plus souvent ;
– une hyperlipidémie ;
– une neutropénie fréquente (environ 10 %), qui ne semble pas augmenter le risque d'infection, liée à une marginalisation des neutrophiles ;
– une cytolyse hépatique ;
– des réactions à la perfusion : parfois des céphalées (5 %) une éruption cutanée (5 %) ou de la fièvre (5 %).

Abatacept (Orencia®)

Mode d'action

L'abatacept est une protéine soluble constituée de la partie active du CTLA-4 et d'un fragment de la partie constante d'une IgG1. C'est un inhibiteur de l'activation des LT et prévient des conséquences de cette activation. L'abatacept est un CTLA-4 mimétique, soluble, c'est-à-dire non attaché aux lymphocytes T. Il agit en se fixant aux molécules CD80 et CD86 des CPA, les masquent et les empêche d'interagir avec les CD28, exprimés à la surface des lymphocytes T.

Indications

L'abatacept, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients

adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un anti-TNF.
L'abatacept, en association avec le méthotrexate, est également indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF.

Effets secondaires

Il semble que le risque infectieux soit identique ou relativement proche de celui constaté avec les autres biothérapies, sauf en cas d'utilisation de l'abatacept en association avec un anti-TNF-α (risque infectieux majoré) ; cette association est donc déconseillée. Les autres effets indésirables constatés sont les céphalées et les nausées.

Conclusion

Dans le traitement des maladies auto-immunes, les immunosuppresseurs sont utilisés soit d'emblée en association aux corticoïdes, soit en seconde intention pour franchir un seuil de corticodépendance ou en cas d'échec des corticoïdes seuls. Un nombre croissant de biothérapies est disponible sur le marché, dont certaines ont obtenu des autorisations de mise sur le marché dans la prise en charge des maladies auto-immunes et/ou inflammatoires comme la PR. Les traitements immunosuppresseurs et les biothérapies ont des effets secondaires spécifiques qu'il est important que l'urgentiste connaisse, certains d'entre eux pouvant justifier une admission en urgence. Dans tous les cas, la balance risque – bénéfice devra être pesée chez ces patients avant de débuter un traitement de ce type.

Références

1. Terrier B, Berezné A, Mouthon L (2008) Corticothérapie. In: Guillevin L SJ, Piette JC, Meyer O, eds. Maladies et syndromes systémiques. Paris, Flammarion Médecine-Sciences
2. Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A (2007) Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. Drug Saf 30: 861-81
3. Stamp L, Roberts R, Kennedy M, Barclay M, O'Donnell J, Chapman P (2006) The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis – are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? Biomed Pharmacother 60: 678-87

4. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJ *et al.* (2007) The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. Ann Rheum Dis 66: 1473-8
5. Bijlsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE (2003) Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. Ann Rheum Dis 62: 1033-7
6. Curtis JJ, Galla JH, Woodford SY, Saykaly RJ, Luke RG (1981) Comparison of daily and alternate-day prednisone during chronic maintenance therapy: a controlled crossover study. Am J Kidney Dis 1: 166-71
7. Bussone G, Hachulla E, Sibilia J *et al.* (2009) Treatment of systemic autoimmune and inflammatory diseases with rituximab. Presse Med 38: 808-23
8. Gangappa S, Kokko KE, Carlson LM *et al.* (2008) Immune responsiveness and protective immunity after transplantation. Transpl Int 21: 293-303
9. Dennin RH, Schulz E, Sack K, Dalhoff K, Hoyer J (1985) Influence of immunosuppressive therapy with azathioprine and prednisolone on serum-immunoglobulin concentration in renal transplanted patients. Klin Wochenschr 63: 1110-6
10. Yazici Y (2007) Vasculitis update, 2007. Bull NYU Hosp Jt Dis 65: 212-4
11. Cara CJ, Pena AS, Sans M *et al.* (2004) Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. Med Sci Monit 10: RA247-54
12. Wetzels JF (2004) Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? Neth J Med 62: 347-52
13. Carre-Pigeon F, Schubert B (2007) Female fertility preservation in autoimmune diseases: possibilities and practises in France. Gynecol Obstet Fertil 35: 853-60
14. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L *et al.* (2008) Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. J Rheumatol 35: 100-5
15. Dalakas MC, Hohlfeld R (2003) Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 362: 971-82
16. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA *et al.* (2008) Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 359: 2790-803
17. Wolfe F (1997) Adverse drug reactions of DMARDs and DC-ARTs in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 15 (Suppl 17): S75-81
18. Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, Ward JR, Clegg DO (1987) Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. Semin Arthritis Rheum 16: 186-95
19. Kaltwasser JP, Behrens F (2005) Leflunomide: long-term clinical experience and new uses. Expert Opin Pharmacother 6: 787-801
20. Kyriakides G, Miller J (2004) Use of cyclosporine in renal transplantation. Transplant Proc 36(2 Suppl): 167S-72S
21. Iaccarino L, Arienti S, Rampudda M *et al.* (2007) Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis: effectiveness and tolerability. Ann NY Acad Sci 1110: 516-24
22. Wang K, Zhang H, Li Y *et al.* (2004) Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. Transplant Proc 36: 2068-70
23. Feagans J, Victor D, Moehlen M *et al.* (2009) Interstitial pneumonitis in the transplant patient: consider sirolimus-associated pulmonary toxicity. J La State Med Soc 161: 8-72
24. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V (2006) Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 295: 2275-85

Complications aiguës des syndromes lymphoprolifératifs

6

B. ARNULF

Points essentiels

- Les syndromes lymphoprolifératifs sont des maladies fréquentes qui relèvent souvent de traitements agressifs.
- La survenue de complications spécifiques de la maladie ou de son traitement est à rechercher en cas de problème aigu intercurrent.
- Les maladies métaboliques et infectieuses sont au premier plan des complications aiguës.
- Il faut considérer la possibilité de manifestations spécifiques particulièrement sévères si les complications les plus usuelles n'expliquent pas le tableau.

Introduction

Les syndromes lymphoprolifératifs sont caractérisés par la prolifération, le plus souvent clonale de cellules lymphoïdes B, T, ou NK. Leurs manifestations cliniques sont liées au syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie, insuffisance médullaire par envahissement, localisations tissulaires extra ganglionnaires), mais aussi à la production de médiateurs de type chimiokines et/ou cytokines, responsables de manifestations systémiques par action à distance, pouvant apparaître au premier plan comme complication aiguë et masquer la prolifération qui en est à l'origine. Dans le cas de certains syndromes lymphoprolifératifs B, l'immunoglobuline (Ig) monoclonale sécrétée peut être la source de complications à distance, soit du fait de propriétés physico-chimiques particulières soit par activité anticorps, soit par un mécanisme physiopathologique encore non établi. Enfin, la prolifération lymphoïde peut favoriser, par la réaction immunitaire antitumorale qu'elle suscite, l'émergence d'une auto-immunité secondaire et/ou d'un déficit immunitaire secondaire

B. Arnulf (✉), Service d'immuno-hématologie Hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris – e-mail : bertrand.arnulf@sls.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

pouvant apparaître au premier plan comme complication aiguë. Dans le respect de l'esprit de ce livre, nous aborderons les complications aiguës « classiques » directement liées au syndrome tumoral comme le syndrome de lyse. Les complications aiguës liées à la production de cytokines entraînant un syndrome d'activation macrophagique, ou associées à la production d'autoanticorps comme certaines formes de microangiopathies thrombotiques, sont détaillées dans d'autres chapitres de ce livre. Nous envisagerons également, dans ce chapitre, des complications aiguës rares essentiellement liées à la production d'une immunoglobuline monoclonale par un clone lymphocytaire et/ou plasmocytaire B en illustrant, dans certaines situations, le contraste entre la gravité des symptômes avec parfois mise en jeu du pronostic vital et le caractère minoritaire du clone lymphocytaire ou plasmocytaire avec syndrome tumoral minime.

Manifestations systémiques liés au syndrome tumoral

Les hémopathies lymphoïdes et surtout les lymphomes de haut grade peuvent entraîner des complications liées à l'importance du syndrome tumoral et au potentiel réplicatif des cellules qui le constituent. Les compressions vasculaires, rénales et des voies urinaires ou digestives par les adénopathies au cours des lymphomes constituent bien évidement des urgences thérapeutiques qui ne seront pas détaillées ici. Les complications osseuses ou les compressions médullaires et radiculaires au cours des lymphomes et surtout du myélome seront abordées plus loin. En revanche, le syndrome de lyse tumoral (SLT), lié à la libération massive et brutale, spontanée ou induite par la chimiothérapie, des composants cellulaires représente une urgence métabolique potentiellement fatale qu'il faut savoir reconnaitre, prévenir et traiter.

Syndrome de lyse tumoral

Le diagnostic de SLT repose sur des éléments biologiques et cliniques. Sur le plan biologique, il est défini par au moins deux des trois éléments suivant, survenant entre J-3 et J+7 de la chimiothérapie : uricémie > 476 mmol/L ou kaliémie > 6 mmol/L ou phosphorémie > 1,45 mmol/L ou calcémie < 1,75 mmol/L. Sur plan clinique, le SLT peut être associé à une insuffisance rénale aiguë (oligurie avec diurèse < 0,5 mL/kg/h ou augmentation de la créatinine de plus de 50 %), des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque ou de convulsions [1, 2].
Ces symptômes sont respectivement liés à la formation de cristaux d'acide urique et ou de phosphate de calcium dans les voies urinaires, à l'hyperkaliémie et à l'hypocalcémie. Le SLT peut

également engendrer la libération de cytokines menant à un syndrome inflammatoire systémique et à la défaillance multiviscérale. Le risque de SLT est lié d'une part à la nature du syndrome lymphoprolifératif, au type de chimiothérapie et aux caractéristiques du malade (insuffisance rénale chronique, cardiopathie…). Les lymphomes B de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques B ou T sont associés à un haut risque de développer un syndrome de lyse tandis que le risque est intermédiaire pour les lymphomes B à grandes cellules. Au cours des hémopathies lymphoïdes de bas grade, ce risque est faible ou nul sauf dans le cas des leucémies lymphoïdes chroniques avec lymphocytose > 10 000/mm^3. Il faut également noter que les certains médicaments (fludarabine, inhibiteur de tyrosine kinase) peuvent être responsables d'un SLT au cours de ces hémopathies. De plus, l'amélioration du pronostic et de la survie des malades par les traitements innovants favorise à l'émergence de formes parfois plus agressives de la maladie, susceptible d'amener un risque de SLT [3].
Le traitement des SLT comprend une hyperhydratation avec sérum physiologique pour une diurèse de 3 L/j (prudence si cardiopathie ou œdème pulmonaire), le traitement de l'hyperuricémie par uricolytique (rasburicase-Fasturtec®) en l'absence de déficit en G6PD, la correction de l'hyperkaliémie et au besoin épuration extrarénale. Les chélateurs du phosphore et du potassium *per os* ne sont pas recommandés. Il est rarement nécessaire de traiter l'hypocalcémie. L'alcalinisation est à éviter car favorise la précipitation de phosphate de calcium. La surveillance clinique (tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire, diurèse) et biologique (acide urique, urée, créatininémie, kaliémie, phosphorémie, calcémie, LDH et idéalement pH urinaire) est réalisée toutes les 4 à 6 heures toutes les premières 24 heures puis toutes les 12 heures, pour les malades à haut risque. On surveillera l'apparition de troubles du rythme par monitoring ECG et des troubles de l'hémostase (CIVD, fibrinolyse).
Le traitement préventif repose également sur une hydratation avec sérum physiologique pour obtenir une diurèse à 3 L/j, un traitement par inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol) ou rasburicase si taux d'acide urique déjà élevé > 400 mmol/L. L'utilisation de doses réduites de chimiothérapie permet également de prévenir l'intensité du syndrome de lyse, notamment dans les lymphomes de Burkitt. Dans tous les cas, les médicaments néphrotoxiques (produits de contraste iodés, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion…) devront être supprimés [2].

Compressions médullaires

Les lésions vertébrales au cours du myélome mais aussi des lymphomes de haut grade peuvent se compliquer d'une compression médullaire et/ou radiculaire, le plus souvent par extension extra-osseuse de la masse tumorale avec envahissement locorégional.

Cliniquement, les douleurs du rachis sont accompagnées d'un déficit sensitif avec niveau de topographie radiculaire, d'un syndrome pyramidal et/ou déficit moteur avec parfois troubles sphinctériens. Si la lésion est lombaire, la lésion compressive peut se révéler par un syndrome de la queue de cheval. L'IRM est alors l'examen de choix. Ces lésions représentent bien entendu une urgence thérapeutique faisant initier une corticothérapie à forte dose intraveineuse et un avis orthopédique et/ou neurochirurgical rapide pour une intervention chirurgicale de décompression (laminectomie) précédant ou non une radiothérapie centrée sur la vertèbre atteinte. En absence de compression médullaire, une lésion vertébrale très algique, surtout associée à une épidurite, est également une indication à la radiothérapie locale en association au traitement systémique [4].

Hypercalcémie

Une calcémie > 2,75 mmol/L, survient dans 30 % des cas de myélome et est souvent observée dans les lymphomes et leucémies T liés au virus HTLV1 (*Adult T-cell Leukemia*) ou les lymphomes avec PTH-rp et représente une urgence thérapeutique, surtout quand elle est supérieure à 3 mmol/L, nécessitant une hospitalisation. En cas d'hypo-albuminémie, la calcémie corrigée (Caco) est calculée selon la formule : Caco = calcémie mesurée en mmol/L –0,025 (albuminémie en g/L–40). Les symptômes cliniques sont la déshydratation, la soif, les troubles de la conscience avec somnolence, confusion et parfois coma, et les troubles digestifs avec nausées, vomissement, douleurs abdominales ou diarrhée. Sur le plan biologique, la déshydratation entraîne une insuffisance rénale et une acidose favorisant au cours du myélome, la précipitation des chaînes légères sous forme de cylindres myélomateux. L'éléctrocardiogramme peut montrer un raccourcissement de l'espace QT et des troubles du rythme avec risque de fibrillation ventriculaire [5, 6].
Le traitement de l'hypercalcémie repose, chez un malade hospitalisé en urgence (si calcémie > 3 mmmol/L) sur l'administration intraveineuse de :

– bisphosphonates : acide pamidronique : (Ostepam®) 90 mg dans 250 à 500 mL de sérum physiologique ou G5 %, en au moins 2 heures ou acide zolédronique : (Zometa®) 4 mg dans 100 mL de sérum physiologique ou G5 % en 15'. Devant une hypercalcémie, les bisphosphonates seront administrés même en cas d'insuffisance rénale et de soins dentaires récents ;
– réhydratation alcaline : sérum physiologique et bicarbonates de sodium à 14 pour mille. L'alcalinisation prévient la précipitation intratubulaire des chaînes légères sous formes de cylindres myélomateux. Les diurétiques (furosémide : Lasilix®) sont déconseillés initialement ;
– corticothérapie à fortes doses, chimiothérapie pour diminuer la masse tumorale plasmocytaire à l'origine de l'hypercalcémie.

Hyperamoniémie

L'encéphalopathie hyperammoniémique en l'absence d'hépatopathie connue est une complication rare survenant au cours du myélome multiple. En revanche, sa gravité incite à ne pas méconnaître cette complication dans une situation d'urgence [7].
Seulement 30 cas ont été rapportés dans la littérature. Il s'agit habituellement de malades en rechute (deux tiers des cas) dans un contexte d'évolutivité avec une forte masse tumorale et souvent présence de plasmocytes circulants. La fréquence précise est difficile à estimer car potentiellement associée à d'autres causes de troubles neurologiques comme l'hypercalcémie et/ou l'hyperviscosité. Un taux artériel d'ammoniémie supérieure à 100-150 micromol/L est nécessaire pour induire des signes d'encéphalopathie [8].
Le tableau clinique est celui d'une altération de la conscience, désorientation temporo-spatiale, nausées, vomissements et asterixis, dans un contexte de myélome évolutif.
La physiopathologie n'est pas clairement établie. Sa survenue au cours de myélomes non sécrétant est peu en faveur d'une activité d'aval de l'immunoglobuline monoclonale. L'infiltration hépatique spécifique par les plasmocytes tumoraux, responsable d'un shunt porto-cave pourrait être incriminée mais l'infiltration hépatique n'est pas constante. En revanche, la production excessive d'ammonium par les plasmocytes a été démontrée *in vitro* sur une lignée cellulaire de myélome. Enfin, l'hypothèse de la sécrétion plasmocytaire d'une cytokine indirectement inductrice d'ammonium ne peut être écartée [9].
Le traitement fait appel en urgence à l'épuration extra-rénale, associée à un régime pauvre en protides, une antibiothérapie et l'administration de lactulose. Bien entendu, un traitement antitumoral rapidement efficace incluant une corticothérapie à fortes doses est à débuter en urgence [7].

Manifestations systémiques aiguës d'origine cytokinique des syndromes lymphoprolifératifs (encadré 1)

Les syndromes lymphoprolifératifs peuvent se présenter sous forme d'une fièvre isolée avec syndrome inflammatoire biologique parfois accompagnée d'une hypotension et d'une altération de l'état général. Les cytokines pyrogènes (interleukine-1, interleukine-6, interféron et TNF), produites par les cellules tumorales et/ou leur microenvironnement, sont identiques à celles provoquées par les agents infectieux en réponse des cellules phagocytaires à la stimulation des Toll like récepteurs. La distinction entre fièvre spécifique et d'origine infectieuse est donc difficile.

Encadré 1 – Complications des syndromes lymphoprolifératifs.

I. Complications aiguës des syndromes lymphoprolifératifs
• Syndrome tumoral Insuffisance médullaire (pancytopénie) Compression : vasculaire, digestive, voies urinaires, neurologiques Syndrome de lyse tumorale Hypercalcémie Hyperammoniémie
• Syndrome « cytokinique » Signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement) Activation macrophagique
• Syndromes lymphoprolifératifs avec Ig monoclonale Syndrome biologique inflammatoire Hyperviscosité (Waldenström, myélome) Néphropathie tubulaire à cylindres (myélome) Dépôts (amylose AL, Randall) Cryoglobulinémie (I) Syndrome de fuite capillaire (Clarkson, POEMS, Castleman) Œdème angioneurotiques acquis (MGUS, lymphomes)
II. Syndrome de lyse tumorale
• Examens paracliniques immédiats Uricémie, kaliémie, phosphatémie, calcémie, urée, créatininémie, LDH, NFS plaquettes, protéinurie Échographie rénale, radiographie thorax Monitoring ECG
• Examens paracliniques différés Uricémie, kaliémie, phosphatémie, calcémie, urée, créatininémie, LDH, NFS plaquettes, protéinurie, ionogramme urinaire Monitoring ECG
• Traitements et orientation immédiats Hyperhydratation non alcaline (sérum physiologique) Uricolytique : rasburicase (si acide urique > 400 mmol/L et risque élevé) ou allopurinol si risque modéré Épuration extrarénale/hémodiafiltration (oligo-anurie, kaliémie, surcharge) Traitement des convulsions Arrêt des médicaments néphrotoxiques
• Traitement différé Hyperhydratation Polychimiothérapie spécifique

III. Hypercalcémie

- Examens paracliniques immédiats
  Calcémie, phosphorémie, magnésémie, ionogramme, urée créatininémie, albuminémie, électrophorèse des protides sériques, immunofixation du sérum et des urines, protéinurie, électrophorèse des protéines urinaires, calciurie, ionogramme urinaire, PTH, PTH-rp
  ECG, échographie rénale, radiographie thorax
- Examens paracliniques différés
  Calcémie, phosphorémie, magnésémie, ionogramme, urée créatiniémie,
  Radiographies du squelette, IRM du rachis,
  Myélogramme
  Sérologie HTLV1
- Traitements et orientation immédiats
  Hyperhydratation alcaline (sérum physiologique, bicarbonates)
  Bisphosphonates intraveineux
  Corticothérapie à fortes doses
  Épuration extrarénale/hémodiafiltration (oligo-anurie, surcharge)
  Arrêt des médicaments néphrotoxiques
- Traitement différé
  Maintien des bisphosphonates
  Polychimiothérapie spécifique

IV. Hyperviscosité

- Examens paracliniques immédiats
  NFS plaquettes, Calcémie, ionogramme, urée créatininémie, albuminémie, électrophorèse des protides sériques, immunofixation du sérum et des urines, protéinurie, élecrophorèse des protéines urinaires, ionogramme urinaire, TP, TCA
  Fond d'œil
  ECG, radiographie thorax
- Examens paracliniques différés
  NFS plaquettes, Calcémie, phosphorémie, ionogramme, urée créatiniémie, TP, TCA, contrôle du fond d'œil
  Radiographies du squelette, IRM du rachis (IgA, IgG3)
  Échographie abdominale (IgM)
  Myélogramme
- Traitements et orientation immédiats
  Échanges plasmatiques
  Corticothérapie à fortes doses
  Arrêt des médicaments néphrotoxiques
- Traitement différé
  Échanges plasmatiques
  Polychimiothérapie spécifique

V. Syndrome de fuite capillaire et œdèmes angioneurotiques acquis

- Examens paracliniques immédiats
  NFS plaquettes, glycémie, urée créatininémie, albuminémie, calcémie, ionogramme, électrophorèse des protides sériques, immunofixation du sérum et des urines, protéinurie, ionogramme urinaire, complément CH50, C3, C4, ferritinémie, triglycéridémie, gaz du sang, SaO_2
  Échographie abdominale
  ECG, Fon d'œil, radiographie thorax
- Examens paracliniques différés
  NFS plaquettes, albuminémie, ionogramme, urée créatiniémie, protéinurie
  TSH, VEGF, tryptase mastocyaire
  SaO_2, Monitoring ECG, Radiographies du squelette, IRM du rachis
  Myélogramme (Clarkson, C1q Inh), TDM (C1q Inh)
- Traitements et orientation immédiats
  Ventilation mécanique
  Remplissage prudent (sérum physiologique, macromolécules, albumine)
  Amines vasopressives (noradrénaline)
  Chirurgie de décompression : syndrome des loges (Clarkson)
  Immunoglobulines intraveineuses (1 g/kg/j x 2 j) (Clarkson)
  Concentrés de C1 Inh (Berinert®) (C1 Inh)
  Corticothérapie à fortes doses (POEMS)
- Traitement différé
  Immunoglobulines intraveineuses (1 g/kg/j x 2 j) (Clarkson)
  Bêta2-mimétiques et théophylline (Clarkson)
  Corticothérapie fortes doses, polychimiothérapie spécifique (POEMS, C1qInh)
  Danatrol® et acide tramexanique (C1qInh)

VI. Insuffisance rénale par tubulopathie à cylindres

- Examens paracliniques immédiats
  NFS plaquettes, glycémie, urée créatininémie, albuminémie, calcémie, kaliémie, ionogramme sanguin, électrophorèse des protides sériques, immunofixation du sérum et des urines, protéinurie, électrophorèse des protides urinaires, ionogramme urinaire,
  Échographie rénale
  ECG, radiographie thorax
- Examens paracliniques différés
  NFS plaquettes, albuminémie, ionogramme sanguin, kaliémie, urée créatininémie, protéinurie, ionogramme urinaire
  ECG, radiographies du squelette, IRM du rachis
  Myélogramme
- Traitements et orientation immédiats
  Réhydratation alcaline (sérum physiologique, bicarbonates)
  Traitement de l'hypercalcémie (bisphosphonates)
  Arrêt des médicaments néphrotoxiques
  Épuration extrarénale
  Corticothérapie à fortes doses
- Traitement différé
  Maintien hydratation alcaline
  Corticothérapie fortes doses et polychimiothérapie spécifique
  Arrêt des médicaments néphrotoxiques

Dans ces situations, en plus de l'enquête infectieuse, la mesure du taux des LDH, la recherche d'un syndrome tumoral par échographie, tomodensitométrie et la réalisation d'une biopsie médullaire ou ganglionnaire peuvent orienter vers le diagnostic d'hémopathie lymphoïde (lymphome B ou T, maladie de Hodgkin) [10, 11].
Le syndrome tumoral peut cependant être faible ou difficile à mettre en évidence dans les lymphomes intravasculaires ou la lymphadénopathie angio-immunoblastique (LAI). La LAI est une entité de lymphome T, représentative de cette situation, incluant un syndrome fébrile avec signes généraux, de fréquents rashs cutanés, des adénopathies de taille modérées et/ou une hépato-splénomégalie avec possibles localisations viscérales, notamment pulmonaires, une hypergammaglobulinémie polyclonale et un test de Coombs positif [12]. L'histologie ganglionnaire montre une augmentation du réseau de cellules folliculaires dendritiques avec hyperplasie vasculaire et une infiltration cellulaire polymorphe constituée de plasmocytes polyclonaux et d'immunoblastes B masquant la prolifération clonale de cellules tumorales dérivant des lymphocytes T du centre germinatif (Thelper folliculaire (THF)) [13]. La production de chimiokines comme CXCL13 recrute les cellules folliculaires dendritiques et des lymphocytes B dans le centre germinatif, expliquant la nature des lésions et l'hypergammaglobulinémie polyclonale associée. La fréquence, au sein de la prolifération B, de lymphocytes infectés par le virus d'Epstein-Barr (EBV) explique l'évolution secondaire possible vers un lymphome B EBV-induit.
Le traitement repose sur la polychimiothérapie associée à une corticothérapie, efficace sur les signes généraux. Le pronostic est cependant péjoratif avec une survie entre 20 et 30 % à 5 ans malgré les récents progrès thérapeutiques [12].

Syndrome lymphoprolifératif avec Ig monoclonale

Les syndromes lymphoprolifératifs B peuvent s'accompagner d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale synthétisée par les cellules tumorales. Cette sécrétion est caractéristique des myélomes (MM) et de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) mais se retrouve fréquemment au cours des leucémies lymphoïdes chroniques (20 % des cas) ou au cours de LNH B, notamment des lymphomes de la zone marginale et des lymphomes de Burkitt. Dans environ deux tiers des gammapathies monoclonales, le clone de cellules B produisant l'Ig monoclonale n'est pas décelable par les examens usuels. Ces « gammapathies monoclonales de signification indéterminée » (MGUS des Anglo-Saxons) doivent être considérées comme des situations « prémalignes », comportant un risque (évalué à environ 1 % par an) d'évolution vers une maladie

maligne avérée. Dans tous les cas, la détection, par électrophorèse et immunofixation, d'une Ig monoclonale doit faire rechercher des complications liées à la protéine monoclonale elle-même. Celles-ci peuvent être la conséquence d'un taux élevé, de propriétés physico-chimiques particulières ou d'une activité autoanticorps pathogène.

Syndrome d'hyperviscosité

La production d'une grande quantité d'immunoglobuline monoclonale sérique, notamment d'une IgM au cours de la maladie de Waldenström, peut entraîner une anémie par hémodilution, des troubles de l'hémostase primaire, et un syndrome d'hyperviscosité qui représente une urgence thérapeutique.

Le syndrome d'hyperviscosité (SHV) est lié aux propriétés physiques de l'Ig monoclonale produite. Au cours de la maladie de Waldenström, la prolifération lymphoplasmocytaire médulllaire est associée à la sécrétion d'une IgM monoclonale. Le syndrome d'hyperviscosité est observé dans 10 à 30 % des cas, parfois de façon inaugurale, au diagnostic. L'IgM est une molécule pentamérique dont le poids moléculaire 925 kDa est largement supérieur à celui d'une IgG (150 kDa). On considère généralement que l'augmentation de la viscosité sérique ou plasmatique peut devenir symptomatique à partir d'une concentration > 30 g/L d'IgM. Ce syndrome est observé de façon plus rare au cours du myélome. L'isotype de l'Ig monoclonale est alors une IgG3 dont la glycosylation peut favoriser l'agrégation de façon concentration dépendante ou une IgA, (≥ 40 g/L) par la formation de polymères. Le SHV peut être observé dans les situations de grandes hypergammaglobulinémies polyclonales au cours du syndrome de Sjögren, de la maladie de Castleman ou de la polyarthrite rhumatoïde [14].

Les symptômes cliniques sont, en dehors des hémorragies muqueuses de type épistaxis, essentiellement neuro-sensoriels avec céphalées, flou visuel, vertige, acouphènes associées aux troubles de la vigilance allant jusqu'au coma. Les complications cardio-vasculaires consistent en l'occlusion de la veine centrale de la rétine et, de façon exceptionnelle, une insuffisance cardiaque droite favorisée par une hypertension artérielle pulmonaire dont la physiopathologie reste inexpliquée.

Pour établir un diagnostic de SHV en urgence, l'examen de choix est le fond d'œil qui retrouve une dilatation des veines rétiniennes, un courant granuleux avec stase veineuse, des hémorragies en flammèches et un œdème papillaire.

La mesure de la viscosité sérique ou plasmatique en centipoise, sur tube capillaire d'Ostwald est peu utile en pratique et en urgence car elle nécessite un sérum témoin et pose un problème de seuil. La viscosité normale est d'environ 1,5 par rapport à l'eau. Les

symptômes neurologiques apparaissent généralement au-dessus de 4 à 5 centipoises [14].
Le traitement en urgence du SHV repose sur les échanges plasmatiques. L'échange est habituellement d'environ 1 à 1,5 volumes de plasma par séance, remplacé par soluté de type albumine et sérum physiologique. Un traitement spécifique du syndrome lymphoprolifératif doit être bien entendu envisagé concomitamment, en tenant compte de l'effet de clairance des échanges [6].
L'hyperviscosité peut faussement accentuer une anémie par hémodilution et peut être aggravée par une transfusion de culots globulaires à ne pratiquer qu'avec prudence, au mieux après ou pendant un *échange plasmatique*.

Activités de dépôt de précipitation des Ig monoclonales

Néphropathie tubulaire à cylindres myélomateux

L'atteinte rénale est fréquente au cours du myélome. En dehors des myélomes à chaîne légère pure, on détecte une protéinurie dans 80 % des cas. Une insuffisance rénale est présente dans 30 % des cas au diagnostic et survient jusqu`à 50 % des cas au cours de l'évolution.
La complication rénale la plus fréquente (90 % des cas) est la néphropathie tubulo-interstitielle (néphropathie tubulaire à cylindres myélomateux) caractérisée par la précipitation, au niveau du tube contourné distal, des chaînes légères (aussi bien kappa que lambda) avec la protéine physiologique de Tamm-Horsfall (uromoduline) sous forme de cylindres obstructifs entraînant une réaction inflammatoire du compartiment tubulo-interstitiel et l'insuffisance rénale aiguë organique [6, 15].
Cette précipitation est favorisée par la déshydratation et l'acidité du pH urinaire. On retrouve quasi constamment un facteur déclenchant : AINS, aminosides, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques et/ou injection de produits de contraste iodés, hypercalcémie, déshydratation, hypovolémie, infection et/ou choc septique.
Le traitement de la néphropathie tubulaire à cylindres myélomateux repose, chez un malade hospitalisé en urgence, sur l'arrêt des médicaments néphrotoxiques (AINS), la correction de l'hypercalcémie par bisphosphonates et sur l'administration intraveineuse d'une :

– réhydratation alcaline : sérum physiologique et bicarbonates de sodium à 14 ‰ avec pour objectif l'obtention de réserves alcalines plasmatiques (HCO_3^-) ≥ 25 mmol/L et/ou pH urinaire > 7 ;
– corticothérapie à fortes doses afin de cataboliser les chaînes légères.

En cas d'anurie, d'insuffisance cardiaque avec surcharge et/ou hyperkaliémie, un traitement par épuration extrarénale peut être indiqué.

Amylose immunoglobulinique

L'amylose immunoglobulinique (AL) est le plus souvent associée à un myélome de faible masse tumorale (stade I). Cependant, elle peut être associée à un myélome symptomatique dans environ 5 à10 % des cas, surtout si la chaîne légère est lambda. Les dépôts amyloïdes peuvent donner des manifestations cutanées, cardiaques, rénales, neurologiques et/ou synoviaux (canal carpien). L'infiltration de la glande thyroïde par la substance amyloïde peut entraîner une hypothyroïdie. La diminution du facteur X, adsorbé par la substance amyloïde, peut être responsable de syndromes hémorragiques [15-17].
En situation d'urgence, le diagnostic doit être évoqué en cas de syndrome œdémateux au cours d'un syndrome néphrotique, d'hémorragie digestive ou d'insuffisance cardiaque. Les troubles du rythme peuvent aussi être responsables d'accidents vasculaires cérébraux, parfois inauguraux.
Le diagnostic repose sur une biopsie (biopsie des glandes salivaires, rénale…) mettant en évidence le dépôt prenant le rouge Congo et la présence de la chaîne légère monoclonale (lambda > kappa) en immunofluorescence. L'atteinte cardiaque, mesurée par l'épaisseur du septum à l'échographie, est confortée par la mesure de la troponine et du peptide natriurétique (NT pro-BNP) qui ont une valeur pronostique majeure. L'atteinte cardiaque confère un pronostic péjoratif malgré les progrès thérapeutiques actuels.

Maladie des dépôts de type Randall

Elle est plus souvent associée à un myélome symptomatique (environ 50 % des cas) et s'accompagne d'une insuffisance rénale parfois associée à un syndrome néphrotique impure (HTA, hématurie microscopique). Ce sont habituellement des dépôts de chaînes légères (LCDD pour « light chain deposit disease »), parfois de molécules d'Ig entières (LHCDD), voire exclusivement de chaînes lourdes (HCDD). Le diagnostic repose sur la biopsie rénale montrant des dépôts granulaires, non organisés le long de la membrane basale des tubules associés à une glomérulosclérose nodulaire. L'immunofluorescence confirme la présence d'une chaîne légère monoclonale, le plus souvent kappa. Les atteintes extrarénales systémiques sont également fréquentes [15].

Cryoglobulinémies de type I

Elles sont des complications rares correspondant à la précipitation au froid (T < 37 °C) de l'Ig monoclonale entière. Les symptômes sont surtout un acrosyndrome pouvant aller jusqu'à

la nécrose des extrémités avec plus rarement des manifestations de vascularite (purpura vasculaire, glomérulonéphrite). Cette propriété peut rendre difficile à évaluer le taux de l'immunoglobuline monoclonale sur l'électrophorèse si celle-ci n'est pas effectuée à 37 °C.
Dans toutes ces situations, l'indication thérapeutique est souvent urgente et posée même en absence de myélome symptomatique ou de forte masse tumorale uniquement du fait des propriétés physicochimiques de l'Ig monoclonale. En dehors du traitement symptomatique des différents organes atteints, le traitement spécifique vise à diminuer la production de l'Ig monoclonale et/ou de la chaîne légère par la chimiothérapie associée à la corticothérapie à fortes doses.

Syndrome de fuite capillaire et syndromes lymphoprolifératifs

Certaines situations s'associent de façon quasi constante à la présence d'une Ig monoclonale, sans que l'éventuel lien entre l'anomalie immunochimique et la physiopathologie des symptômes soit formellement démontré. C'est le cas du *syndrome de fuite capillaire systémique idiopathique et du POEMS syndrome* (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathies, composant monoclonal et signes cutanés) dans lesquels le mécanisme suspecté est plutôt de type cytokinique (sécrétion par les cellules clonales de cytokines de l'angiogenèse et de la perméabilité capillaire comme le VEGF) [18].

Syndrome de fuite capillaire systémique « idiopathique » (ou syndrome de Clarkson)

Décrit pour la première fois en 1960 par le Dr Bayard Clarkson, ce syndrome est une manifestation rare mais pouvant se présenter dans un contexte d'urgence vitale [19]. Ce syndrome est caractérisé par la survenue d'épisodes récurrents de la triade hypotension, hypoalbuminémie et hémoconcentration associée de façon quasi constante à la présence d'une Ig monoclonale, le plus souvent IgG. L'âge au diagnostic est en moyenne de 45 ans avec un sex-ratio à 1. Les manifestations cliniques au cours des crises sont variables, souvent précédés d'une fatigue, de prise de poids et d'hypotension orthostatique. Les œdèmes peuvent être diffus ou localisés à la face ou aux membres supérieurs. L'hypotension artérielle peut être profonde avec choc « hypovolémique » (tachycardie, marbrures, cyanose, soif), sans fièvre, contrastant avec un état de conscience longtemps préservé. À cette période aiguë, une des principales complications est le syndrome des loges avec compression musculaire et au maximum rhabdomyolyse. Les autres complications sont l'insuffisance rénale par nécrose tubulaire, l'œdème pulmonaire favorisé par le remplissage vasculaire, les troubles du rythme

cardiaque et l'œdème cérébral parfois avec convulsions. La résolution de la crise survient rapidement après un temps variable et est marquée par une polyurie, une perte de poids et une disparition de l'asthénie. En dehors des épisodes aigus, on ne note aucun symptôme. Sur le plan biologique, l'hémogramme montre le plus souvent une augmentation du chiffre d'hémoglobine et de l'hématocrite, mimant une polyglobulie et conduisant parfois à tort à la réalisation d'une saignée. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est fréquente. L'albuminémie est basse, avec parfois baisse de la fraction C3 du complément et des immunoglobulines polyclonales, témoignant de la fuite capillaire. La créatininémie est élevée avec insuffisance rénale, initialement de type fonctionnelle. L'électrophorèse des protides sériques montre habituellement (4 fois sur 5) une bande étroite dans la zone des gammaglobulines, témoignant de la présence d'une immunoglobuline monoclonale le plus souvent d'isotype IgG avec chaîne légère kappa plus que lambda. Le taux de l'Ig monoclonale est habituellement modéré, s'intégrant dans un tableau d'Ig monoclonale de signification indéterminée (*Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance* : MGUS) et il n'existe souvent pas d'argument pour un myélome symptomatique ou une amylose immunoglobulinique [20].

Devant un tableau aigu, l'attitude consiste à éliminer les autres causes de choc comme le choc septique, l'insuffisance surrénalienne aiguë, le syndrome d'activation macrophagique, les lymphomes ou maladie de Hodgkin avec sécrétions de cytokines (TNF-alpha), les lymphomes T de type lymphadénopathie angio-immunoblastique (LAI) ou lymphome T de l'intestin grêle associés à une entéropathie (EATCL). Devant l'apparition d'œdèmes, on évoquera bien entendu un syndrome néphrotique, une entéropathie exsudative, une insuffisance cardiaque et une hypothyroïdie ou plus rarement une mastocytose systémique ou un œdème angioneurotique acquis avec diminution du C1q inhibiteur, associé aux hémopathies lymphoïdes B de bas grade [19, 21] (*cf. infra*).

Les circonstances favorisant les crises sont peu connues en dehors d'épisode infectieux de type viral (rhinopharyngites) et la physiopathologie reste à ce jour à éclaircir. Les données de l'étude princeps de Clarkson ont été très récemment actualisées, soulignant, à partir du sérum de 23 malades atteints de SFCSI mis en présence de cellules endothéliales *in vitro*, le rôle de cytokines angiogènes telles que le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et l'angiopoïétine 2 (Ang2). Ces deux cytokines pourraient agir en synergie, le VEGF induisant la diminution d'expression des molécules d'adhésion et l'Ang2 favorisant la « contraction des cellules endothéliales [21]. Aucun effet *in vitro* n'est observé en présence de l'Ig monoclonale purifiée, suggérant son rôle indirect, potentiellement inducteur de cytokines de type angiogène induisant une contraction endothéliale transitoire.

Le traitement de l'épisode aigu est essentiellement symptomatique, en service de réanimation, avec un remplissage prudent et en surveillant l'apparition de signes de surcharge (œdème pulmonaire, syndrome des loges, voire rhabdomyolyse). Au besoin, les amines vasopressives de type noradrénaline peuvent être utilisées avec le risque d'apparition de troubles du rythme cardiaque. Les immunoglobulines polyvalentes à la dose de 2 g/kg en 2 jours peuvent être proposées [22]. La corticothérapie à forte dose est généralement inefficace, rendant incertain l'utilité d'une chimiothérapie antiplasmocytaire dans le but de diminuer le taux de l'Ig monoclonale. Toutefois l'utilisation des nouvelles molécules anti-plasmocytes (inhibiteurs du protéasome ou immunomodulateurs) restent à évaluer.
La prévention des crises peut faire appel à l'utilisation de bêta2-mimétiques (terbutaline) associée ou non à la théophylline. L'administration d'Ig polyvalentes mensuelles pourrait également diminuer la fréquence des épisodes aigus [19].
Le pronostic de ces malades est lié à l'intensité et à la fréquence des crises. Il est cependant souvent grave avec une mortalité importante due aux complications (environ 35 % à 10 ans) et à la méconnaissance du syndrome. La découverte d'une Ig monoclonale indique bien entendu la nécessité d'une surveillance (évolution vers myélome, pathologie d'aval liée à l'Ig monoclonale). L'éducation du malade et de son entourage est capitale ainsi que l'inscription sur le registre national visant à préciser la fréquence du SFCSI et à mieux comprendre sa physiopathologie.

POEMS syndrome

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant aller jusqu'à un tableau d'anasarque, est fréquemment retrouvé dans le syndrome *POEMS* (*P*olyneuropathie périphérique, *O*rganomégalie avec adénopathies ou hépato-splénomégalie, *E*ndocrinopathie, immunoglobuline *M*onoclonale, *S*kin changes avec angiomes, télangiectasies ou mélanodermie), appelé aussi syndrome de Takatsuki ou de Crow-Fukase. Les éléments évocateurs sont l'association d'une neuropathie périphérique démyélinisante associée à la présence d'une Ig monoclonale avec chaîne légère toujours lambda (critères diagnostiques majeurs). Les autres manifestations fréquentes sont l'œdème papillaire au fond d'œil, les lésions osseuses condensantes avec images radiologiques en « tache de bougies », une thrombocytose et/ou polyglobulie, une hypertension artérielle pulmonaire et une augmentation du volume extravasculaire par hyperperméabilité capillaire. La plupart des symptômes sont expliqués par un taux plasmatique élevé du facteur angiogène VEGF, qui représente un argument diagnostique important. Parmi les causes d'organomégalie, les adénopathies sont souvent constituées histologiquement d'une hyperplasie lymphoïde angio-folliculaire caractéristique des lésions de Castleman (30 % des cas) [18].

En situation d'urgence, le problème est surtout celui des œdèmes et des épanchements des séreuses (ascite, péricardite, épanchement pleural) présents jusqu'à 50 % des cas pouvant représenter un tableau d'anasarque. Les diurétiques et l'albumine sont peu efficaces et le traitement repose sur la chimiothérapie (lenalidomide : immunomodulateur anti-angiogène, cyclophosphamide) associée à la corticothérapie. La correction d'une hypothyroïdie peut également améliorer le pronostic. Le traitement de fond fait appel aux chimiothérapies (agents alkylants, intensification thérapeutique, anti-angiogènes) et à l'irradiation des lésions focales, ainsi qu'à la correction des troubles endocriniens et à la rééducation de la neuropathie [23, 24].

Activité autoanticorps pathogène des immunoglobulines monoclonales

Les Ig monoclonales, surtout les IgM, peuvent avoir une activité autoanticorps qui peuvent entraîner des symptômes par la formation de complexes (cryoglobulinémies mixtes) ou effet pathogène direct au niveau des nerfs périphériques (IgM anti-myéline) ou des globules rouges (IgM à activité agglutinine froide anti-I/i). De nombreuses situations peuvent témoigner d'une activité pathogène autoanticorps de l'Ig monoclonale. Ne sera abordée ici à titre d'exemple que la situation des angioneurotiques acquis par déficit en C1 inhibiteur, en raison de ses manifestations aiguës pouvant menacer le pronostic vital.

Les œdèmes angio-neurotiques par déficit acquis en C1 inhibiteur (C1Inh) sont des manifestations rares mais souvent associés à la présence d'un syndrome lymphoprolifératif B de bas grade (leucémie lymphoïde chronique, lymphome de la zone marginale, lymphome lymphoplasmocytaire et maladie de Waldenström) ou d'une immunoglobuline monoclonale, quel que soit l'isotype, dans le cadre d'une MGUS. Ils peuvent être liés à la présence d'un autoanticorps bloquant anti-C1Inh (type II) ou lorsque celui-ci ne peut être mis en évidence, à un catabolisme accéléré de l'inhibiteur par formation de complexes C1Inh-anticorps antiC1Inh (type I) [25, 26]. L'analyse du complément montre un CH50 effondré, une fraction C4 effondrée avec un taux de C3 normal. Le C1Inh antigène et son activité sont également effondrés. Les œdèmes surviennent par l'augmentation locale de la perméabilité vasculaire de la peau, du tube digestif ou de la muqueuse orolaryngo-pharyngée, pouvant conduire à une détresse respiratoire aiguë. Le médiateur principal est la bradykinine, peptide vaso-actif puissant, libéré par le clivage du kininogène de haut poids moléculaire par la kallikréine, une sérine protéase dont la fonction est déclenchée par l'activation de la voie classique du complément et régulée négativement par le C1Inh. Les symptômes sont variables,

parfois inexistant mais pouvant aller jusqu'aux crises douloureuses abdominales et/ou à l'œdème laryngé [27].

Le traitement, en dehors de la prise en charge symptomatique en urgence [28] pour corriger la détresse respiratoire repose sur le traitement de l'hémopathie sous-jacente qui favorise la correction du déficit. En situation aiguë, les concentrés de C1Inh (Bérinert®) peuvent être utilisés. La corticothérapie peut aussi être efficace, surtout lorsqu'il existe des manifestations d'auto-immunité de type lupus. Le traitement de fond est calqué sur celui des œdèmes angio-neurotiques héréditaires et fait appel à l'acide tramexanique (Exacyl®), un antifibrinolytique, au danazol (Danatrol®) qui augmente la synthèse hépatique du C1Inh et aux concentrés de C1Inh, en cas d'intervention programmée [28, 29].

Complications infectieuses des syndromes lymphoprolifératifs et prophylaxies

Les syndromes lymphoprolifératifs B s'accompagnent souvent d'une hypogammaglobulinémie responsable d'un déficit de l'immunité humorale secondaire. Les infections les plus fréquentes sont les infections ORL, sinusiennes et broncho-pulmonaires, souvent à pneumocoque *(Streptococcus pneumoniae)* ou haemophilius *(Haemophilius influenzae)*. L'antibiothérapie doit être orientée par la nature de ces germes.

En prévention de ces événements, les vaccinations anti-pneumococcique et anti-grippale dans les stades asymptomatiques ou en bonne rémission sont recommandées. Une antibioprophylaxie par amoxicilline, voire un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes, peuvent être recommandés en cas d'hypogammaglobulinémie profonde et/ou d'antécédent de pneumopathies graves.

Les lymphomes T s'accompagnent souvent d'un déficit de l'immunité cellulaire, aggravé par les fortes doses de corticothérapie, pouvant conduire à des infections opportunistes et nécessitant une prophylaxie par Bactrim®. La prophylaxie antivirale (aciclovir) est systématique chez les malades ayant un myélome en cas de traitement par les inhibiteurs du protéasome du fait de la fréquence de la résurgence des infections herpétiques et des zonas.

Certaines hémopathies lymphoïdes induisent des pancytopénies et notamment des neutropénies chroniques avec parfois monocytopénie (leucémie à tricholeucocytes) favorisant les infections mycobactériènes et fungiques.

Conclusion

Certaines situations d'urgences nécessitent la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif et/ou la présence d'une Ig monoclonale par une électrophorèse des protides sériques et une protéinurie. L'importance des manifestations extrahématologiques, parfois systémiques, peut contraster avec une faible masse tumorale, justifiant leur connaissance même si elles se présentent de façon rare. Toutefois, ces connaissances ne doivent pas entraver les attitudes et les principes thérapeutiques simples et habituels.

Références

1. Howard SC, Jones DP, Pui CH (2011) The tumor lysis syndrome. New Engl J Med 364: 1844-54
2. Will A, Tholouli E (2011) The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. Br J Haematol 154: 3-13
3. Miller KC, Musial L, Whitworth A, Chanan-Khan A (2010- Management of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with lenalidomide. Clin J Oncol Nurs 14: 491-9
4. Bilsky MH, Azeem S (2008) Multiple myeloma: primary bone tumor with systemic manifestations. Neurosurg Clin N Am 19: 31-40
5. Raje N, Roodman GD (2011) Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. Clin Cancer Res 17: 1278-86
6. Moumas E, Hanf W, Desport E *et al.* (2011) New insights in the treatment of myeloma with renal failure. Nephrol Ther 7: 457-66
7. Ikewaki J, Ogata M, Imamura T, Kohno K, Nakayama T, Kadota JI (2009) Development of hyperammonemic encephalopathy in patients with multiple myeloma may be associated with the appearance of peripheral blood myeloma cells. Leuk Lymphoma 50: 667-9
8. Talamo G, Cavallo F, Zangari M *et al.* (2007) Hyperammonemia and encephalopathy in patients with multiple myeloma. Am J Hematol 82: 414-5
9. Howman R, Thakerer A, Pitman M *et al.* (2010) Bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone: highly effective for rapid reversal of myeloma-associated hyperammonemic encephalopathy. Leuk Lymphoma 51: 2299-302
10. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH (2012) Fever of unknown origin: an evidence-based review. Am J Med Sci 344: 307-16
11. Masaki Y, Miki M, Sakai T, Sawaki T, Fukushima T, Umehara H (2011) Intravascular large B-cell lymphoma: an important cause of fever of unknown origin. Brain Nerve 63: 435-41
12. Pautier P, Devidas A, Delmer A *et al.* (1999) Angioimmunoblastic-like T-cell non Hodgkin's lymphoma: outcome after chemotherapy in 33 patients and review of the literature. Leuk Lymphoma 32: 545-52
13. Willenbrock K, Renné C, Gaulard P, Hansmann ML (2005) In angioimmunoblastic T-cell lymphoma, neoplastic T cells may be a minor cell population. A molecular single-cell and immunohistochemical study. Virchows Arch 446: 15-20
14. Stone MJ, Bogen SA (2012) Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. Blood 119: 2205-8

15. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA *et al.* (2012) Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood 120: 4292-5
16. Desport E, Bridoux F, Sirac C *et al.* (2012) Al amyloidosis. Orphanet J Rare Dis 7: 54
17. Gatt ME, Palladini G (2013) Light chain amyloidosis 2012: a new era. Br J Haematol 160: 582-98
18. Dispenzieri A (2012) POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 87: 804-14
19. Gousseff M, Amoura Z (2009) Idiopathic capillary leak syndrome. Rev Med Interne 30: 754-68
20. Druey KM, Greipp PR (2010) Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. Ann Intern Med 153: 90-8
21. Xie Z, Ghosh CC, Patel R *et al.* (2012) Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). Blood 119: 4321-32
22. Dowden AM, Rullo OJ, Aziz N, Fasano MB, Chatila T, Ballas ZK (2009) Idiopathic systemic capillary leak syndrome: novel therapy for acute attacks. J Allergy Clin Immunol 124: 1111-3
23. Dispenzieri A (2012) How I treat POEMS syndrome. Blood 119: 5650-8
24. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F *et al.* (2011) The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. Blood 118: 4663-5
25. Bibi-Triki T, Eclache V, Frilay Y, Stirnemann J, Frémeaux-Bacchi V, Fain O (2004) Acquired C1 inhibitor deficiency associated with lymphoproliferative disorders: four cases. Rev Med Interne 25: 667-72
26. Cicardi M, Zanichelli A (2010) The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema. Curr Mol Med 10: 354-60
27. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A (2003) Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. Medicine (Baltimore) 82: 274-81
28. Fain O (2010) Acquired angioedema. Rev Med Interne 31 (Suppl 1): S32-34
29. Cugno M, Castelli R, Cicardi M (2008) Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. Autoimmun Rev 8: 156-9

Complications aiguës de la sclérodermie systémique

7

A. BEREZNE, G. BUSSONE ET L. MOUTHON

Points essentiels

- Crise rénale sclérodermique (CRS) : Toute élévation de la pression artérielle ou dégradation de la fonction rénale survenant chez un patient sclérodermique doit faire évoquer ce diagnostic. Le diagnostic précoce et le traitement adapté sont les clés d'une évolution favorable.
- Décompensation cardiaque droite d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) connue ou non : Progressive ou brutale avec ou sans signe de gravité (syncope). Le diagnostic est le plus souvent évident si l'HTAP est connue. Il faut savoir l'évoquer après avoir éliminé les autres causes d'hypertension pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique (ScS).
- Décompensation respiratoire chez un patient ayant une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) : Toute détresse respiratoire chez un patient porteur d'une PID doit faire rechercher une cause surajoutée telle qu'une infection, une embolie pulmonaire, une poussée d'insuffisance ventriculaire gauche. Les poussées entraînant une décompensation respiratoire aiguë sont rares au cours de la ScS.
- Hémorragie digestive : Le plus souvent chronique, responsable d'un saignement occulte avec anémie ferriprive d'installation lente et favorisée par une œsophagite peptique ou des ectasies vasculaires digestives. L'anémie doit être recherchée systématiquement comme facteur favorisant d'une décompensation cardiaque ou d'une majoration de la dyspnée.
- Pseudo-obstruction intestinale chronique : Savoir évoquer le diagnostic dans un contexte de sclérodermie systémique afin d'éviter des interventions chirurgicales exploratrices toujours négatives.
- Ulcères digitaux : Ils sont source de douleurs intenses, se compliquent souvent de surinfection et quelquefois d'ostéite ou de nécrose digitale. Leur prise en charge repose sur un traitement antalgique, antibiotique en cas de surinfection et d'un traitement de l'ulcère actif avec des soins locaux et des traitements vasodilatateurs.

A. Berezne, G. Bussone et L. Mouthon (✉), Pôle de médecine interne, Hôpital Cochin, AP-HP et université Paris Descartes 75679 Paris Cedex 14 – e-mail: alice.berezne@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

7

Introduction

La sclérodermie systémique (ScS) est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des micro-vaisseaux, caractérisée par l'accumulation de matrice extracellulaire, une atteinte microvasculaire oblitérante et la présence d'anomalies de l'immunité humorale et cellulaire [1]. Elle se traduit cliniquement par des anomalies de la microcirculation dominées par un phénomène de Raynaud, des lésions de sclérose cutanée et des manifestations viscérales. Il s'agit d'une maladie rare puisque sa prévalence en France est évaluée à 158/millions d'habitants, soit un nombre de patients sclérodermiques en France de 6 000 à 8 000 [2]. La ScS est caractérisée par une grande variabilité dans sa présentation clinique, entrainant parfois des difficultés et des retards diagnostiques importants. Il n'est pas rare que le diagnostic soit fait à l'occasion d'une complication viscérale ou dans une situation d'urgence lors d'une décompensation de cette atteinte viscérale. L'urgentiste peut donc se trouver en première ligne pour évoquer le diagnostic.
Le diagnostic repose sur des critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (ACR) [3] (tableau I).
Le diagnostic de ScS peut être porté si le patient présente un critère majeur ou deux critères mineurs.
La ScS est dite « cutanée diffuse » lorsque la sclérose s'étend au-delà des coudes et des genoux, et/ou intéressant la partie proximale des membres et/ou du tronc, et dite « cutanée limitée » lorsque la sclérose intéresse seulement la partie distale des membres [4] (tableau II). Certains patients ne développeront jamais de lésions cutanées de sclérose (ScS sine scleroderma), même après plusieurs années d'évolution mais répondent cependant aux critères de Leroy et Medsger utilisés pour les formes précoces [4]. Ces patients peuvent toutefois développer des complications viscérales et notamment cardio-pulmonaires [5].

Tableau I – Critères diagnostiques de l'ACR [3].

Critère majeur
Sclérodermie cutanée proximale*
Critères mineurs
Sclérodactylie
Cicatrices déprimées d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale
Fibrose pulmonaire des bases

*Sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarso-phalangiennes.

Tableau II – Critères de classification des formes débutantes de sclérodermie systémique de Leroy et Medsger [4].

Sclérodermie systémique limitée
Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent **Plus** – Soit une anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires) – Soit la présence d'anticorps spécifiques de la sclérodermie systémique (anti-centromère, anti-topoisomérase I, anti-fibrillarine, anti-PM-Scl, anti-fibrilline ou anti-RNA polymérase I ou III à un titre ≥ 1/100
Sclérodermie systémique cutanée limitée
En plus des critères précédents, les patients ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses

L'évolution et le pronostic sont très variables et dépendent de la forme de ScS ainsi que de l'apparition d'atteinte viscérale comme une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) sévère (12 à 14 % des cas) [6] et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (8 à 12 % des cas) [7, 8]. Le taux de survie varie de 44 à 94 % à 5 ans et de 35 à 82 % à 10 ans selon les études [9]. Ces complications viscérales s'installent rarement de manière brutale mais le plus souvent de façon progressive et font l'objet d'un dépistage systématique très régulier [7]. Cependant, certaines complications et en particulier la crise rénale sclérodermique peuvent survenir brutalement ou même être inaugurales.

Crise rénale sclérodermique

La survenue d'une crise rénale sclérodermique (CRS) représente une urgence thérapeutique car, bien que l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ait transformé le pronostic, près de 20 % des patients décèdent encore dans les 12 mois suivant le diagnostic [10]. En ce qui concerne le pronostic rénal, sur les 50 % de patients qui seront dialysés initialement, 19 à 42 % des patients n'auront pas de récupération de la fonction rénale et resteront définitivement dialysés [10-12]. L'incidence de la CRS diminue et sa prévalence est actuellement entre 2-4 % avec une prédominance de formes cutanées diffuses et précoces [11, 12]. La CRS est la conséquence d'une atteinte des artères de petit et moyen calibres du parenchyme rénal. Une microangiopathie thrombotique (MAT) est relativement fréquente (43 %) [10], avec la présence

d'une hémolyse mécanique, d'une thrombopénie avec phénomènes d'agrégation plaquettaire sur les artères rénales de petit calibre. La protéase du facteur Willebrand est normale au cours de la CRS, à la différence du purpura thrombotique thrombopénique.
Certains médicaments ont été incriminés dans la survenue de la CRS. C'est en particulier le cas des corticoïdes prescrits à une dose ≥ 15 mg/j était associée à un risque relatif plus important d'avoir une CRS [11, 13].

Comment la reconnaître ?

Dans la forme typique, la crise rénale se caractérise par la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) sévère d'installation brutale et d'une insuffisance rénale aiguë oligurique chez un patient atteint d'une forme diffuse de ScS évoluant depuis moins de 4 ans. La pression artérielle (PA) est habituellement supérieure à 150/90 dans 90 % des cas et, dans 30 % des cas, la PA diastolique est supérieure à 120 mmHg [10]. La gravité initiale est cardio-pulmonaire (OAP) et neurologique. Dans 10 % des cas, la CRS est normotensive [14]. Le diagnostic est alors plus difficile. La prise de corticoïdes à forte dose doit être recherchée à l'interrogatoire et peut orienter le diagnostic.

Signes cliniques

– HTA maligne : avec parfois un tableau d'encéphalopathie hypertensive (ralentissement psychomoteur, éventuellement un état stuporeux, confusion, crise convulsive plus rarement).
– Insuffisance ventriculaire gauche (favorisée par une anomalie préexistante de relaxation en diastole du ventricule gauche) en particulier dans les forme oligo-anurique.
– Oligurie.

Examens complémentaires à réaliser

Voir le tableau III.

Comment la traiter ?

Le traitement curatif repose actuellement sur le contrôle rapide de la PA par l'utilisation des IEC à doses maximales malgré l'élévation de la créatinine, éventuellement associés à des inhibiteurs calciques, qui peuvent être prescrits par voie intraveineuse. En cas d'échec d'une bithérapie anti-hypertensive du Minoxidil® peut être ajouté.
L'objectif tensionnel est une PA systolique ≤ 120 mmHg et une PA diastolique < 80 mmHg dans les 72 heures suivant l'instauration du traitement (fig. 1). Le recours à la dialyse doit être envisagée précocement si l'HTA est mal contrôlée malgré les traitements

Tableau III – Examens complémentaires.

Examens complémentaires immédiats	Examens complémentaires différés
– NFS, réticulocytes, schizocytes, LDH, haptoglobine, bilirubine libre/conjuguée : anémie hémolytique mécanique – Urée, créatinine, kaliémie : dégradation de la fonction rénale par rapport aux chiffres antérieurs connus – Bandelette urinaire, protéinurie et créatininurie sur échantillon : protéinurie modérée fréquente (≈ 0,5 g/24 h). – ECBU vérifie l'absence d'hématurie – Anticorps anti-nucléaires, anti-centromères, anti-DNA natifs, anti-RNA polymérase III seulement si la CRS est inaugurale et la ScS non diagnostiquée. – Échographie rénale : éliminer un obstacle – Radiographie de thorax face : signes d'OAP – Électrocardiogramme : signes d'hyperkaliémie	– Biopsie rénale : Jamais en urgence surtout si l'HTA est mal contrôlée et la thrombopénie < 50 000/mm^3. Non indispensable pour le diagnostic. En revanche, indispensable en cas de tableau atypique (hématurie microscopique, absence d'HTHTA).

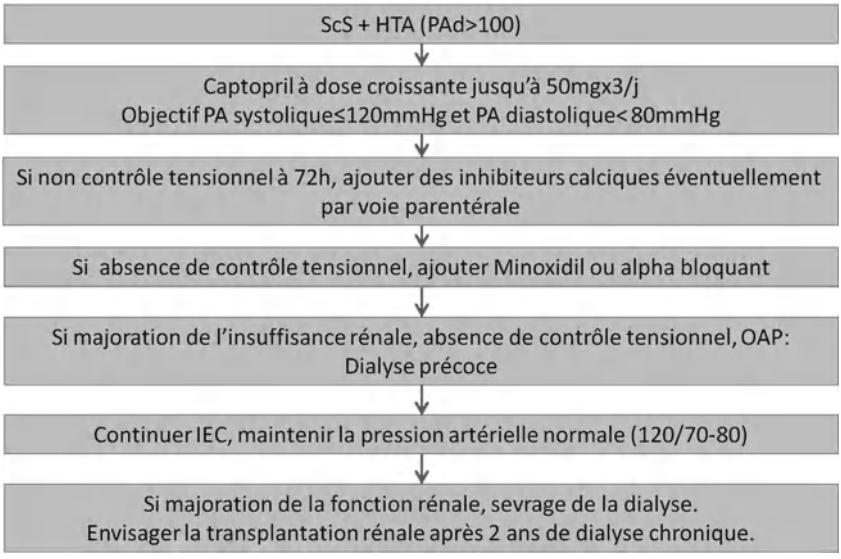


Fig. 1 – Traitement de la crise rénale sclérodermique.

médicamenteux, si la fonction rénale se dégrade et/ou apparaissent des signes d'insuffisance ventriculaire gauche. En cas d'OAP, la dialyse est préférable aux diurétiques à fortes doses qui risquent de majorer l'hypoperfusion rénale.
La dialyse peut être nécessaire et la dégradation de la fonction rénale ne doit en aucun cas faire diminuer ou interrompre les IEC.
Il n'y a aucune indication aux immunosuppresseurs et aux échanges plasmatiques et une corticothérapie est contre-indiquée dans le traitement de la CRS.

Décompensation cardiaque droite d'une hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave, caractérisée par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite. Elle est définie sur des critères hémodynamiques, par une PA pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos. Elle est parfois associée aux connectivites [15] et sa prévalence au cours de la ScS est de 7 à 12 % [7, 8]. Contrairement à ce qui était initialement rapporté, le risque de développer une HTAP est important dans les formes diffuses [16] et peut survenir précocement [17]. Elle doit donc être évoquée quelle que soit la durée d'évolution ou la forme de la ScS.
Attention : L'HTAP n'est pas la seule cause d'hypertension pulmonaire au cours de la ScS. Il faut savoir l'évoquer après avoir éliminé les autres causes plus fréquentes d'hypertension pulmonaire au cours de la ScS que sont une fibrose pulmonaire évoluée, une dysfonction diastolique du VG ou une atteinte cardiaque spécifique, une embolie pulmonaire.

Comment la reconnaître ?

La décompensation cardiaque droite peut être progressive ou brutale, avec ou sans signe de gravité (syncope, défaillance cardiaque). Le diagnostic est le plus souvent évident si l'HTAP est connue. En revanche si le diagnostic d'HTAP n'est pas connu, une démarche étiologique devra être rapidement effectuée aux urgences afin d'orienter la prise en charge. Dans tous les cas de figure, la recherche d'un facteur déclenchant sera faite et en particulier devant une évolutivité aiguë : écart alimentaire, erreur thérapeutique, infection ou pathologie intercurrente, trouble du rythme paroxystique, embolie pulmonaire, anémie…

Signes cliniques

Majoration de la dyspnée, hépatomégalie (± hépatalgies d'effort), reflux hépato-jugulaire, turgescence des jugulaires, œdèmes déclives quelquefois peu apparents du fait des lésions de sclérose, tachycardie, éclat du B2.

Examens complémentaires à réaliser

Voir le tableau IV.

Tableau IV – Examens complémentaires.

Examens complémentaires immédiats	Examens complémentaires différés
– GDS, NFS, bilan hépatique – Radiographie de thorax face : dilatation du VD, arc moyen gauche convexe en haut, anomalies parenchymateuses interstitielles en faveur d'une pneumopathie infiltrante diffuse. – ECG : tachycardie sinusale, bloc de branche droit ou aspect S1Q3 – Échographie cardiaque : Permet d'apprécier une dilatation ou hypertrophie du VD, la cinétique paradoxale du VD, une insuffisance tricuspidienne, mesure de la pression de l'artère pulmonaire, le péricarde, la fonction VG. – Facultatif : angio-scanner pulmonaire pour éliminer une embolie pulmonaire	Cathétérisme cardiaque droit : Si l'HTAP n'est pas connue mais suspectée, le patient sera référé en urgence dans une unité adaptée pour réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit.

GDS : gaz du sang ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

Comment la traiter ?

Le traitement repose sur la majoration ou l'instauration d'un traitement diurétique par voie orale ou intraveineuse. Dans les situations plus sévères, un support inotrope peut être justifié, mais ne sera mis en place que dans un service de réanimation.

Traitements symptomatiques

– Correction d'un facteur déclenchant le cas échéant.
– Oxygénothérapie.
– Diurétiques de l'anse associés aux diurétiques épargneurs potassiques, thiazidiques.

– Anticoagulation.
– Les vasodilatateurs (hors spécifiques de ceux de l'HTAP) et dérivés nitrés sont formellement contre-indiqués.

Traitement spécifique de l'HTAP

Ils seront mis en place par une équipe spécialisée après confirmation du diagnostic d'HTAP au cathétérisme cardiaque droit. Le traitement repose sur les recommandations de Dana Point [18]. Les traitements vasodilatateurs utilisés au cours de l'HTAP de la ScS sont prescrits chez les patients en classe fonctionnelle II, III ou IV. Ils agissent sur la dysfonction endothéliale et sont les antagonistes des récepteurs à l'endothéline 1, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 et les analogues de la prostacycline. Ils sont utilisés en monothérapie, mais de plus en plus souvent, en association compte tenu du caractère plus sévère de l'HTAP. Lorsque ces traitements sont déjà en place, un renforcement du traitement médical et/ou une inscription sur liste de transplantation pulmonaire devront être discutés avec les équipes spécialisées.
Une situation particulière est l'aggravation respiratoire à l'instauration du traitement calcium bloqueur ou du traitement spécifique de l'HTAP qui dont faire évoquer le diagnostic de maladie veino-occlusive pulmonaire.

Autres causes de décompensation cardiaque gauche ou globale

Tamponnade

La prévalence de l'atteinte péricardique au cours de la ScS est estimée entre 11 et 41 % sur la base de données cliniques ou échographiques [19]. Il s'agit le plus souvent d'un épanchement chronique, de faible abondance et de découverte fortuite lors d'une échographie cardiaque systématique. Dans de rares cas, l'épanchement est de grande abondance et associé à un mauvais pronostic. La survenue d'une tamponnade est exceptionnelle.

Signes cliniques

– Dyspnée de repos majorée au décubitus dorsal.
– Reflux hépato-jugulaire.
– Baisse de la PA avec pouls paradoxal.

Examens complémentaires immédiats

– ECG : microvoltage, alternance électrique.

– Radiographie de thorax : élargissement en carafe de la silhouette cardiaque, quelquefois absent.
– Échographie cardiaque : épanchement péricardique, collapsus du ventricule droit.

Traitement spécifique

Le traitement repose sur un drainage péricardique chirurgical urgent, remplissage sur voie centrale si nécessaire et une corticothérapie pourra être discutée au cas par cas à la dose de 0,5 mg/kg/j sur une courte période.

Trouble du rythme ou de la conduction

Très peu d'études sont disponibles sur le risque de survenue de trouble du rythme ou de la conduction au cours de la ScS. Les blocs auriculo-ventriculaires (BAV) du 1er degré sont présents chez 5 % des patients. Les blocs de branches droits dans 2 % des cas [20]. Une arythmie à l'effort est observée chez 35 % des patients sclérodermiques [20]. Il existe une association entre la présence d'une arythmie et la mortalité par mort subite au cours de la sclérodermie.

Examens complémentaires à pratiquer

Voir le tableau V.

Tableau V – Examens complémentaires.

Examens complémentaires immédiats	Examens complémentaires différés
– Ionogramme sanguin, calcémie, NFS, troponine, – ECG avec D2 long – Radiographie de thorax – Échographie cardiaque	– Holter-ECG – Coronarographie : recherche d'une coronaropathie – IRM cardiaque : recherche d'une fibrose myocardique

Traitement

La prise en charge de ces patients ne diffère pas des autres patients en dehors d'une contre-indication aux bêtabloquants qui aggravent le phénomène de Raynaud. Les antiarythmiques de classe I (quinidine, procainamide) et de classe II (flécaïne) sont à éviter en cas de dysfonction cardiaque associée. L'antiarythmique de choix est donc l'amiodarone. En cas de trouble de la conduction, la mise en place d'un pacemaker sera discutée, éventuellement en urgence. En cas d'arythmie ventriculaire symptomatique, l'implantation d'un défibrillateur doit être envisagée.

7

Décompensation respiratoire chez un patient ayant une pneumopathie infiltrante diffuse

Les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) sont fréquentes au cours de la ScS et leur apparition peut être précoce. Leur prévalence varie de 16 à 100 % en fonction des séries et des outils diagnostiques utilisés [21-22], et représentent avec l'HTAP la deuxième cause de décès au cours de la ScS. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte de type pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) et plus rarement d'une pneumopathie interstitielle commune où prédomine les lésions de fibrose [23]. Elles sont plus fréquentes au cours des formes cutanées diffuses et si les anticorps anti-topoisomérase I (Anti-Scl 70) sont positifs. Le pronostic est variable, et à 5 ans toutes formes confondues, la survie est de 85 % [24] et à 9 ans seulement de 38 % [21]. On estime que 12 % des patients évolueront vers une insuffisance respiratoire chronique sévère [25]. Des exacerbations peuvent survenir, mais beaucoup moins fréquemment que dans la fibrose pulmonaire idiopathique, et les tableaux de détresse respiratoire aiguë sans autre cause que la fibrose sont rares. Toute détresse respiratoire chez un patient porteur d'une PID doit faire rechercher une cause surajoutée telle qu'une infection, d'autant plus que le patient reçoit un traitement immunosuppresseur, une embolie pulmonaire, sans oublier dans ce contexte une poussée d'insuffisance ventriculaire gauche.

Évaluer la sévérité du tableau initial et bilan étiologique

Toute décompensation respiratoire aiguë grave impose le passage en réanimation.

Signes cliniques de gravité

– FR > 30 ou respiration paradoxale ou pauses.
– Cyanose des extrémités et désaturation à l'oxymètre de pouls (difficiles à apprécier dans le contexte de phénomène de Raynaud le plus souvent sévère, utiliser une électrode en position auriculaire ou mieux frontale idéalement).
– Signe d'encéphalopathie respiratoire et d'hypercapnie, tachycardie > 120/min.

Signes cliniques d'orientation à rechercher

– Exacerbation d'une toux avec crachats muco-purulents.
– Fièvre.
– Douleur thoracique, majoration des crépitants, signes de phlébite.

Examens complémentaires à réaliser

Voir le tableau VI.

Tableau VI – Examens complémentaires.

Examens complémentaires immédiats	Examens complémentaires différés
– Gaz du sang : hypoxie sévère < 60 mmHg ± hypercapnie – Biologie standard : anémie majorant une dyspnée connue, retentissement hépatique et rénal. – Hémocultures si fièvre, sérologies légionelle et *Mycoplasma pneumoniae*, antigènes solubles pneumocoque et *Haemophilus*. – *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) ou Pro-BNP + troponine ultrasensible : insuffisance cardiaque, ischémie myocardique – ECG : trouble du rythme, ischémie myocardique, aspect S1Q3, BBD, hypertrophie du ventricule droit. – Radiographie de thorax : Foyer de pneumopathie (pas toujours facile dans un contexte de PID), cardiomégalie, atélectasie, épanchement pleural, pneumothorax. – Scanner thoracique ± angioscanner pour rechercher un foyer de pneumopathie, une embolie pulmonaire.	Ils seront orientés en fonction du contexte clinique : – Lavage broncho-alvéolaire et aspiration bronchique à visée bactériologique. – Échographie cardiaque : insuffisance ventriculaire gauche ou droite – Écho-Doppler des membres inférieurs

Comment la traiter ?

Le traitement est étiologique et symptomatique. Le transfert en réanimation dépendra des critères de gravité présents, du facteur déclenchant et du pronostic de la pathologie fibrosante sous-jacente.

Traitements

– Oxygénothérapie.

– Antibiothérapie en cas de pneumopathie documentée ou suspectée. En cas de signe de gravité antibiothérapie probabiliste par une association de macrolide et céphalosporine de 3^{e} génération.

– Ventilation non invasive à privilégier. Le recours à une intubation à discuter au cas par cas. La diminution de l'ouverture buccale peut représenter une difficulté à l'intubation.

Traitement spécifique :

En l'absence de cause d'aggravation identifiée, le diagnostic d'exacerbation aiguë pourra être porté. Le traitement spécifique de la PID devra alors être discuté. Une association d'une corticothérapie à faible dose (10-15 mg/j) et d'un immunosuppresseur peut être proposée. À l'heure actuelle, l'immunosuppresseur indiqué est le cyclophosphamide en bolus de 700 mg/m² [26]. Un renforcement du traitement antireflux en cas de RGO important sera prescrit ainsi qu'une vaccination antipneumococcique et antigrippale. Dans les formes exceptionnelles d'exacerbation aiguë de fibrose, on peut discuter une corticothérapie à forte dose après avis spécialisé.

Urgences digestives

Hémorragie digestive

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est retrouvé chez environ 80 % des patients sclérodermiques [27]. L'œsophagite peptique est la complication la plus fréquente du RGO. Un saignement chronique, le plus souvent non extériorisé, peut compliquer l'évolution des lésions d'œsophagite. Au niveau gastrique, les ectasies vasculaires (télangiectasies) peuvent être à l'origine d'une hémorragie digestive. Ces ectasies forment au maximum un « estomac pastèque ». Ces ectasies vasculaires peuvent se retrouver sur la totalité du tube digestif (intestin grêle, côlon, rectum). Le saignement occulte va être responsable d'une anémie ferriprive parfois profonde. Dans de rares cas, il s'agit d'un saignement aigu. Bien entendu, un saignement digestif sera favorisé par un traitement anticoagulant.

Examens complémentaires à réaliser

Voir le tableau VII.

Tableau VII – Examens complémentaires.

Examens complémentaires immédiats	Examens complémentaires différés
– NFS, réticulocytes, fer sérique, ferritine, groupe Rhésus, RAI – Fibroscopie gastrique : recherche d'œsophagite peptique (± EBO), estomac pastèque, ectasies vasculaires	– Coloscopie ± vidéo-capsule

Traitement

– La photocoagulation par laser Argon, parfois répétée, est en général efficace.
– Support transfusionnel et supplémentation en fer *per os* ou quelquefois par voie intraveineuse.
– Traitement renforcé du RGO (augmentation des doses d'inhibiteurs de la pompe à protons, prokinétiques) en cas d'œsophagite.

Pseudo-obstruction intestinale chronique

L'atteinte de l'intestin grêle est très fréquente au cours de la ScS mais rarement symptomatique [28]. Elle peut se compliquer de pseudo-obstruction intestinale chronique. Ce tableau d'installation subaigu ou aiguë peut amener le patient à consulter aux urgences. La difficulté est d'éliminer une occlusion sur obstacle, possible, en cas d'antécédents chirurgicaux.

Symptômes cliniques

On trouve : douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation et parfois syndrome de Koenig. Quelquefois, le tableau est celui d'une occlusion vraie avec arrêt des matières et des gaz. Le toucher rectal est normal, les orifices herniaires sont libres.

Examens complémentaires immédiats

– NFS, ionogramme sanguin (kaliémie), calcémie.
– Abdomen sans préparation et scanner de l'abdomen : éliminer un obstacle mécanique.

Traitement

– Sonde gastrique en aspiration douce avec compensation volume à volume.
– Octréotide en sous-cutané à 50 µg/j pour induire des complexes moteurs intestinaux après discussion en milieu spécialisé [29].

Ulcères digitaux

Les ulcères digitaux (UD) surviennent chez 35 et 58 % des patients [30]. Ils sont très souvent récidivants et leur cicatrisation

est lente, pouvant dépasser 6 mois. Un tiers des patients présente des complications sévères à type d'infection des tissus sous-cutanés ou ostéites, de gangrène et certains nécessiteront une amputation [30]. La surinfection doit être recherchée systématiquement en cas d'ulcère digital et en particulier en cas de retard de cicatrisation.

Examens complémentaires immédiats

– NFS, CRP.
– Radiographie des mains : à la recherche d'une ostéite ou d'une calcinose sous-cutanée (fig. 2).

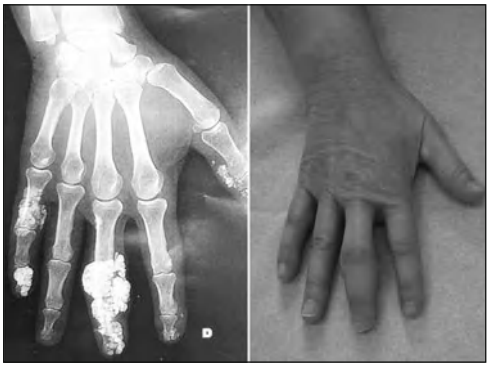


Fig. 2 – Calcinoses sous-cutanées.

Examens complémentaires différés

– IRM : en cas de suspicion clinique d'ostéite car plus sensible que la radiographie.

Traitements

– Traitements locaux sous anesthésiant local : Emla® à 5 % ou Xylocaïne gel® :
  • lavage de la plaie puis détersion mécanique de la nécrose et fibrine avec une curette ;
  • pansement primaire dont la nature va dépendre du stade évolutif de l'ulcère. Hydrogel si plaies nécrotiques. Hydrocolloïde si plaies fibrineuses. Tulle/interface sur plaies bourgeonnantes.
– Traitement chirurgical : à discuter au cas par cas. La règle est d'éviter le recours à la chirurgie d'amputation si possible.
– Traitement médicamenteux :
  • antibiothérapie en cas d'infections des parties molles : pristinamycine ou amoxicilline-acide clavulanique. En cas d'ostéite, le traitement sera adapté aux prélèvements effectués.

– Traitement vasodilatateur : analogues de la prostacycline par voie intraveineuse (Iloprost®) pendant 5 jours consécutifs à la dose de 0,5 à 2 ng/kg/min [31].
– Maintenir les inhibiteurs calciques pour le phénomène de Raynaud.

Références

1. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L (2003) New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2: 152-7
2. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L (2004) Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. Rheumatology (Oxford) 439: 1129-37
3. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee (1980) Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 23: 581-90
4. LeRoy EC, Medsger TA Jr (2001) Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 28: 1573-6
5. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr (2000) Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis Rheum 43: 444-51
6. Steen VD, Medsger TA (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis 66: 940-4
7. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L *et al.* (2005) Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. Arthritis Rheum 52: 3792-800
8. Mukerjee D, St G, Coleiro B *et al.* (2003) Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis 62: 1088-93
9. Ferri C, Valentini G, Cozzi F *et al.* (2002) Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. Medicine (Baltimore). 81: 139-53
10. Steen SD (2003) Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am. 29: 315-33
11. Guillevin L, Bérezné A, Seror R *et al.* (2012) Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. Rheumatology (Oxford) 51: 460-7
12. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ *et al.* (2007) Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. QJM 100: 485-94
13. Steen VD, Medsger TA Jr (1998) Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. Arthritis Rheum 41: 1613-9
14. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. (1989) Normotensive renal failure in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 32: 1128-34
15. Galie N, Hoeper MM, Humbert M *et al.* (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 34: 1219-63
16. Hachulla E, de Groote P, Gressin V *et al.* (2009) The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. Arthritis Rheum 60: 1831-9
17. Hachulla E, Launay D, Mouthon L *et al.* (2009) Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? Chest 136: 1211-9

18. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA *et al.* (2009) Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 54(1 Suppl): S78-84
19. Ferri C, Emdin M, Nielsen H, Bruhlmann P (2003) Assessment of heart involvement. Clin Exp Rheumatol 21(3 Suppl 29): S24-8
20. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS *et al.* (1985) The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. Am J Med 79: 183-92
21. Steen VD, Medsger TA Jr (2000) Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 43: 2437-44
22. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB *et al.* (1994) Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. Am J Respir Crit Care Med 150: 462-8
23. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM *et al.* (2004) CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. Radiology 232: 560-7
24. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM *et al.* (1994) Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med 149: 1583-90
25. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr (1994) Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 37: 1283-9
26. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL (2008) Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. Arthritis Res Ther 10: R124
27. Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Camilleri M (1998) Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. Am J Gastroenterol 93: 1085-9
28. Sjogren RW (1996) Gastrointestinal features of scleroderma. Curr Opin Rheumatol 8: 569-75
29. Marie I (2006) Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. Presse Med 35: 1952-65
30. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M (2009) Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 48 (Suppl 3): iii19-24
31. Scorza R, Caronni M, Mascagni B et al. (2001) Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. Clin Exp Rheumatol 19: 503-8

Complications aiguës du lupus érythémateux systémique

8

B. TERRIER ET V. LE GUERN

Points essentiels

- Toute patiente lupique se présentant en urgence est susceptible de présenter des complications spécifiques du LES, mais aussi et surtout des complications infectieuses ou vasculaires thrombotiques.
- Le traitement des complications spécifiques du LES est rarement une urgence.
- Le traitement des complications infectieuses et vasculaires doit en revanche être débuté en urgence.

Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. Elle affecte essentiellement les femmes (9 femmes pour 1 homme) en période d'activité génitale. Sa prévalence est de 40 cas pour 100 000 habitants [1]. Il existe une grande hétérogénéité dans la présentation clinico-biologique du LES. Le diagnostic de LES repose sur des manifestations cliniques et biologiques évocatrices, associées à la présence quasi-constante d'anticorps anti-nucléaires [2]. Ces manifestations sont multiples et variées, au premier rang desquelles figurent des manifestations cutanées, articulaires, rénales, pleuro-péricardiques ou neurologiques centrales, certaines d'entre elles faisant partie des critères de classification de LES de l'American College of Rheumatology définis en 1997 (tableau I) [3].
Les complications aiguës du LES, liées à une poussée de la maladie ou à un effet indésirable des traitements, peuvent être des motifs d'admissions dans les Services d'Accueil des Urgences. La gravité potentielle de ces complications impose une bonne connaissance de leur présentation, essentielle à une prise en charge thérapeutique

B. Terrier (✉) et V. Le Guern, Pôle de médecine interne, Hôpital Cochin, AP-HP et université Paris Descartes 75679 Paris Cedex 14 – e-mail : benjamin.terrier@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

adaptée. Nous allons aborder dans ce chapitre les manifestations cliniques et biologiques aiguës pouvant justifier de consultation en urgence, afin de décrire leur présentation, les examens paracliniques immédiats et différés à envisager, ainsi que la prise en charge thérapeutique en urgence. Ce chapitre n'a donc pas pour but de dresser une liste exhaustive des différentes manifestations possibles au cours du LES, mais de se limiter à celles pouvant justifier de consultation en urgence. Nous synthétisons dans les tableaux II et III les complications à évoquer et les examens usuels à demander dans les situations les plus fréquentes.

Tableau I – Critères de classifications du lupus érythémateux systémique.

1.	Éruption malaire en aile de papillon
2.	Éruption de lupus discoïde
3.	Photosensibilité
4.	Ulcérations buccales ou naso-pharyngées
5.	Polyarthrite non érosive
6.	Pleurésie ou péricardite
7.	Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/jour ou cylindres urinaires
8.	Atteinte neurologique : convulsion ou psychose
9.	Atteinte hématologique : Anémie hémolytique Ou leucopénie (< 4 000/mm^3) retrouvée à 2 reprises Ou lymphopénie (< 1 500/mm^3) retrouvée à 2 reprises Ou thrombopénie (< 100 000/mm^3) en l'absence de cause médicamenteuse
10.	Désordre immunologique : présence d'anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm ou anti-phospholipides
11.	Présence d'anticorps anti-nucléaires à titre anormal en l'absence de médicament inducteur

4 critères sur 11 sont nécessaires pour définir un lupus érythémateux systémique.

Tableau III – Examens paracliniques et prise en charge thérapeutique immédiate et différée en cas de fièvre.

Manifestation	Examens paracliniques immédiats	Examens paracliniques différés	Traitement et orientation immédiats	Traitement différé
Fièvre	NFS, plaquettes, biologie standard CRP, PCT Radiographie thoracique ECBU Hémocultures	Recherche d'agents infectieux spécifiques TDM TAP Recherche de thrombose veineuse profonde	Surveillance ± antibiothérapie probabiliste selon les résultats du bilan initial Hospitalisation en service de médecine ± réanimation en cas de sepsis	Anti-infectieux spécifique après identification Corticothérapie ± immunosuppresseur en cas de poussée lupique Traitement anticoagulant en cas de thrombose

Tableau II – Examens paracliniques et prise en charge thérapeutique immédiate et différée selon le type de manifestation.

Manifestation	Examens paracliniques immédiats	Examens paracliniques différés	Traitement et orientation immédiats	Traitement différé
Purpura	NFS, plaquettes, plaquettes sur citrate, schizocytes	Recherche d'anticoagulant circulant, anticardiolipine, anti-bêta2gp1	Si thrombopénie et signes hémorragiques sévères associés: corticothérapie, IgIV, transfusion CPA Hospitalisation en service de Médecine	Corticothérapie ± immunosuppresseurs selon le mécanisme
Angiœdème du visage	Bilan biologique Créatininémie, urée, ionogramme sanguin, bandelette urinaire, protéinurie et créatininurie sur échantillon	C3, C4, CH50, dosage antigénique et fonctionnel du C1 inhibiteur, anti-C1 inhibiteur	Corticothérapie 1 mg/kg/j Hospitalisation en service de Médecine ± réanimation en cas de détresse respiratoire	Corticothérapie
Insuffisance rénale et/ou syndrome œdémateux généralisé	Bilan biologique Créatininémie, urée, ionogramme sanguin, bandelette urinaire, protéinurie et créatininurie sur échantillon, échographie rénale (si insuffisance rénale)	Ponction-biopsie rénale après bilan d'hémostase	Pas de traitement en urgence sauf équilibration des troubles hydro-électrolytiques Hospitalisation en service de Médecine ± réanimation en cas de troubles hydro-électrolytiques (rares)	Corticothérapie ± immunosuppresseurs selon le type d'atteinte rénale
Douleur thoracique	Bilan biologique ECG, troponine Radiographie thoracique Angioscanner si suspicion d'EP	Échographie cardiaque si péricardite Ponction pleurale si pleurésie Recherche d'anticoagulant circulant, anticardiolipine, anti-bêta2gp1	Hospitalisation en service de Médecine ± réanimation en cas de détresse respiratoire ou hémodynamique	Corticothérapie en cas d'atteinte lupique Anticoagulation si embolie pulmonaire ou SAPL

Manifestation	Examens paracliniques immédiats	Examens paracliniques différés	Traitement et orientation immédiats	Traitement différé
Hémoptysie	Bilan biologique ECG, troponine Radiographie thoracique Angioscanner si suspicion d'EP	Recherche d'anticoagulant circulant, anticardiolipine, anti-bêta2gp1	Hospitalisation en service de Médecine ± réanimation en cas de détresse respiratoire ou hémodynamique	Corticothérapie en cas d'atteinte lupique Anticoagulation si embolie pulmonaire ou SAPL
Douleur abdominale ± syndrome occlusif	Bilan biologique CRP Lipase, bilan hépatique TDM abdominal	C3, C4, CH50, dosage antigénique et fonctionnel du C1 inhibiteur, anti-C1 inhibiteur	Sonde gastrique en aspiration si syndrome occlusif Corticothérapie si diagnostic d'entérite lupique Prise en charge chirurgicale si urgence chirurgicale	Corticothérapie ± immunosuppresseurs si diagnostic d'entérite lupique
Céphalées, déficit neurologique, trouble psychiatrique	Bilan biologique standard Ponction lombaire en cas de syndrome méningé Imagerie cérébrale (IRM ± ARM si possible)	IRM cérébrale ± ARM Ponction lombaire Électro-encéphalogramme	Traitement en urgence en cas d'atteinte vasculaire artérielle ou veineuse, ou de méningite Hospitalisation en service de neuro-vasculaire ou de médecine	Corticothérapie ± immunosuppresseurs± EP selon le type d'atteinte neurologique en cas d'atteinte spécifique du LES
Anémie	NFS Réticulocytes Schizocytes Coombs direct LDH, bilirubine, haptoglobine	Ferritine Triglycérides ADAMTS13, anti-ADAMTS13 Myélogramme	Surveillance ou corticothérapie selon l'urgence	Corticothérapie ± rituximab ± transfusion
Thrombopénie	NFS Plaquettes sur tube citraté Schizocytes	Ferritine Triglycérides ADAMTS13, anti-ADAMTS13 Myélogramme	Surveillance ou corticothérapie ± IgIV ± transfusion selon l'urgence	Corticothérapie ± IgIV ± rituximab ±EP ± transfusion

NFS : numération formule sanguine plaquettes ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; CPA : concentré plaquettaire d'aphérèse ; SAPL : syndrome des anti-phospholipides ; EP : embolie pulmonaire ; LES : lupus érythémateux systémique ; CRP : C-réactive protéine ; TDM : scanner ; LDH : lacticodéshydrogénases ; ADAMTS : *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*.

Complications aiguës spécifiques du lupus érythémateux systémique

Ces complications sont en rapport avec des poussées de la maladie lupique qui émaillent l'évolution du LES, et dont les facteurs déclenchant essentiels sont l'inobservance thérapeutique, la grossesse ou l'exposition solaire. Des poussées peuvent également survenir en l'absence de tout facteur déclenchant (fig. 1).

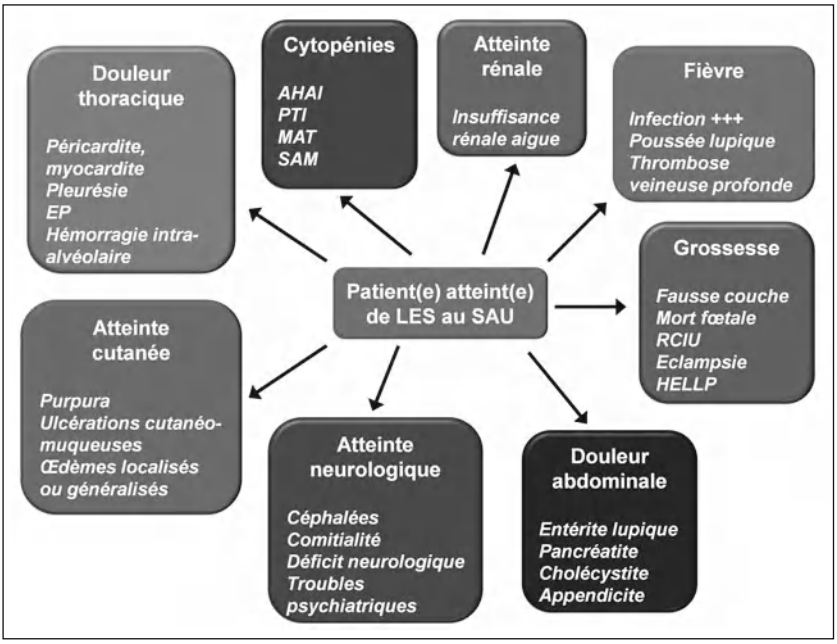


Fig. 1 – Complications aiguës du lupus érythémateux systémique. LES : lupus érythémateux systémique ; SAU : Service d'Accueil des Urgences ; EP : embolie pulmonaire ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; MAT : microangiopathie thrombotique ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets.

Complications cutanées

Les manifestations dermatologiques sont, avec les manifestations articulaires, les atteintes les plus fréquentes au cours du LES, retrouvées chez environ 75 à 80 % des patients.
La plupart des lésions cutanées spécifiques du lupus (érythème en vespertilio, photosensibilité, alopécie, lupus subaigu, lupus chronique) ne posent pas de problème dans le cadre de l'urgence [4].

Certaines formes de lupus érythémateux aigu, comportant une éruption diffuse, papuleuse, possiblement bulleuse, avec décollement épidermique, prédominante en zones photoexposées, associées parfois à des lésions érosives buccales peuvent conduire à consulter en urgence, et faire discuter des diagnostics différentiels tels qu'une nécrolyse épidermique toxique, une toxidermie, un syndrome de Stevens-Johnson.
D'autres lésions cutanées non spécifiques sont également susceptibles de justifier une consultation en urgence. Il s'agit essentiellement de lésions en rapport avec une vascularite, un syndrome des anticorps anti-phospholipides ou une thrombopénie : livedo, lésions urticariennes, purpura infiltré ou non, ulcère voire gangrène distale [4].
Dans le contexte de l'urgence, la recherche d'une thrombopénie, d'un trouble de la coagulation et d'une pathologie thrombotique artérielle sont indispensables car elles peuvent orienter la prise en charge thérapeutique et/ou l'orientation du patient.
Enfin, la survenue d'un angio-œdème du visage ou des voies aériennes supérieures est une manifestation rare mais potentiellement mortelle du LES. Elle est le plus souvent liée à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase secondaire à la présence d'un anticorps anti-C1 inhibiteur [5]. La prise en charge thérapeutique de ces situations graves consiste en une corticothérapie générale à la dose de 1 mg/kg/j et la protection éventuelle des voies aériennes supérieures après avis en réanimation.

Complications rénales

L'atteinte rénale au cours du LES peut se manifester dans le cadre de l'urgence par une insuffisance rénale aiguë et/ou par un syndrome œdémateux généralisé [6].
L'insuffisance rénale aiguë témoigne alors d'une forme agressive de néphropathie lupique, le plus souvent une glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale (classe III) ou diffuse (classe IV). Un syndrome œdémateux généralisé peut également être la conséquence d'une glomérulonéphrite classe III ou IV, mais peut également témoigner d'une glomérulonéphrite extramembraneuse (classe V), classiquement associée à un syndrome néphrotique avec hypoalbuminémie et protéinurie importante. Un œdème généralisé doit également faire suspecter un angio-œdème généralisé.
Les examens paracliniques réalisés en urgence seront, outre la réalisation d'un bilan biologique standard, le dosage de l'albumine, la réalisation systématique d'une bandelette urinaire, l'analyse complète du sédiment urinaire, la mesure de la protéinurie et de la créatininurie sur un échantillon d'urine. Ainsi que dans le bilan

de toute insuffisance rénale aiguë, il conviendra d'éliminer un obstacle par la réalisation d'une échographie rénale.
La prise en charge thérapeutique des glomérulonéphrites lupiques repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs [6], mais la mise en route d'un tel traitement ne se discute jamais dans le cadre de l'urgence. Il faut cependant, dans l'urgence, ne pas méconnaître un trouble hydro-électrolytique à corriger. La prévention des complications thrombotiques veineuses par héparine sera nécessaire en cas d'hypoalbuminémie inférieure à 20 g/L.

Complications cardio-vasculaires

Toutes les tuniques cardiaques peuvent être atteintes au cours du LES. Les péricardites représentent la complication cardio-vasculaire la plus fréquente (30 % des patients) et ont une présentation identique aux autres péricardites virales ou idiopathiques [7, 8]. Elles sont rarement graves, mais la recherche de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite est indispensable afin de ne pas méconnaître une tamponnade péricardique qui justifierait d'un drainage péricardique en urgence. Les myocardites sont très rares et se manifestent par des signes d'insuffisance cardiaque globale [8]. Les péricardites et myocardites justifient une corticothérapie habituellement à 0,5 mg/kg/j.
Parallèlement à ces complications spécifiques, il ne faut pas méconnaître les risques d'infarctus du myocarde, accrus au cours du LES, d'une part en raison d'un athérome accéléré et d'autre part en raison de la corticothérapie fréquemment prescrite [8].
Ainsi, les examens paracliniques indispensables à réaliser en urgence sont dans ce contexte : électrocardiogramme, radiographique thoracique, dosage de la troponine, recherche d'un syndrome inflammatoire biologique. Une échographie cardiaque doit être proposée dans un délai dicté par la sévérité clinique.
Le LES peut enfin s'associer à un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), des complications thrombotiques artérielles et veineuses sont également possibles et seront détaillées dans un chapitre spécifique.

Complications pulmonaires

Les pleurésies représentent la complication pulmonaire la plus fréquente (25 % des patients) et ont une présentation identique aux autres pleurésies. Elles sont rarement à l'origine d'une détresse

respiratoire. Beaucoup plus rarement, des atteintes pulmonaires parenchymateuses à type de pneumopathie interstitielle, fibrosante ou non, sont possibles.
L'existence d'hémoptysies devra faire rechercher en urgence une embolie pulmonaire ou une hémorragie intra-alvéolaire pouvant engager le pronostic vital. Le risque de survenue d'une embolie pulmonaire est en effet augmenté au cours du LES [9]. La réalisation d'une angioscanner en urgence est donc indispensable dans ce contexte.
Ainsi, les examens paracliniques indispensables en urgence sont dans ce contexte : radiographique thoracique, gaz du sang artériels, angioscanner thoracique en cas de suspicion d'embolie pulmonaire ou d'hémoptysie. Il n'existe aucune donnée spécifique à la population des patients lupiques concernant l'utilisation des D-dimères pour le diagnostic d'embolie pulmonaire en urgence.

Complications digestives

L'apparition d'un syndrome douloureux abdominal aigu chez un patient lupique nécessite une prise en charge rapide car la mortalité, liée principalement aux complications vasculaires ischémiques et aux perforations digestives, n'est pas négligeable. Les causes de ces douleurs abdominales aiguës sont dominées par l'entérite lupique dans environ 25 à 50 % des cas dont le mécanisme serait une vascularite digestive, suivie des pancréatites aiguës (5 à 29 %), et des cholécystites (2 à 16 %) ou appendicites aiguës (0 à 14 %) [10-13]. Les angio-œdèmes avec œdème digestif ont également été décrits.
Le tableau clinique de l'entérite lupique associe une douleur abdominale aiguë, des vomissements, des diarrhées, avec parfois un syndrome occlusif, et des signes d'irritation péritonéale. Le scanner abdominal retrouve un épaississement des parois digestives avec un signe de la cocarde. Le traitement repose sur une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/j initialement.
Les autres causes de douleurs abdominales aiguës ne justifient pas de prise en charge spécifique au LES, et seront traitées de manière habituelle.

Complications neuro-psychiatriques

L'atteinte neurologique centrale est particulièrement fréquente au cours du LES (30-60 %), et peut être inaugurale de la maladie ou émailler l'évolution du LES.

Les complications neurologiques aiguës que l'on peut rencontrer dans le cadre de l'urgence sont des céphalées à type de migraine, des crises comitiales, des mouvements anormaux à type de chorée, des déficits neurologiques rentrant dans le cadre d'accidents vasculaires cérébraux, de thromboses veineuses centrales, de méningites, de méningoencéphalites ou de myélites transverses.
Les céphalées devront systématiquement faire rechercher une complication vasculaire cérébrale artérielle ou veineuse, mais également une méningite infectieuse ou spécifique du lupus.
Les atteintes neurologiques périphériques (neuropathie optique, polyneuropathie ou mononeuropathie multiple) sont beaucoup plus rares mais restent possibles.
Enfin, des manifestations psychiatriques spécifiques de la maladie (psychose délirante, syndrome confusionnel) sont également possibles.
Les examens paracliniques indispensables en urgence sont dans ce contexte : ionogramme sanguin, calcémie et glycémie afin d'écarter toute anomalie métabolique, une imagerie cérébrale (idéalement une imagerie par résonance magnétique) ou médullaire, un électroencéphalogramme, une ponction lombaire selon les manifestations conduisant à la consultation aux urgences. Ils sont donc non spécifiques de la maladie lupiques et ont pour objet d'éliminer en premier lieu les étiologies usuelles. Seules les complications vasculaires artérielles ou veineuses et les méningites possiblement infectieuses justifient d'une prise en charge en urgence, identique à celle en l'absence de LES.

Complications hématologiques

Les complications hématologiques que sont l'anémie ou la thrombopénie peuvent justifier d'une hospitalisation en urgence.
L'anémie est classiquement en rapport avec une anémie hémolytique auto-immune (suspectée devant une hyper-réticulocytose importante) liée à la production d'anticorps dirigés contre les globules rouges (5-10 % des patients), plus rarement à une érythroblastopénie auto-immune (suspecté devant une réticulocytose < 20 000/mm^3) ou une micro-angiopathie thrombotique. Ainsi, devant toute anémie, la numération formule sanguine, les réticulocytes, la recherche de schizocytes, le test de Coombs globulaire, les stigmates d'hémolyse (LDH, bilirubine, haptoglobine) sont indispensables. La prise en charge thérapeutique repose sur une corticothérapie à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j. Les transfusions de culots globulaires ne seront envisagées qu'en cas d'urgence (syndrome coronarien, détresse respiratoire…), car le rendement transfusionnel est très faible en cas d'anémie hémolytique auto-immune.

La thrombopénie est, quant à elle, en rapport avec un purpura thrombopénique immunologique (cf. chapitre « Thrombopénies immunologiques ») liée à la production d'anticorps anti-plaquettes (15-25 % des patients), ou plus rarement à une micro-angiopathie thrombotique. Ainsi, devant toute thrombopénie, la numération formule sanguine, avec un contrôle sur tube citrate, et la recherche de schizocytes sont indispensables. La prise en charge thérapeutique repose sur la corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j, et dans les situations associées à un fort risque hémorragique aux immunoglobulines intraveineuses voire aux transfusions de concentrés plaquettaires (mais le rendement transfusionnel est très faible en cas de purpura thrombopénique immunologique). La réalisation de perfusions d'immunoglobulines intraveineuses devra toujours être précédée d'une électrophorèse des protéines plasmatiques, d'un bilan immunologique comprenant la recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti-ADN natif et anti-ECT complet (lorsque le diagnostic de LES n'est pas encore connu) et des sérologies virales VIH, VHB et VHC. La réalisation de ces examens n'est d'aucune utilité dans l'urgence, mais aidera les internistes dans la prise en charge ultérieures de ces patients, l'interprétation du résultat de ces examens pouvant être faussée par la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses.
Le syndrome d'Evans associe une anémie hémolytique auto-immune et un purpura thrombopénique immunologique.
Enfin, des syndromes d'activation macrophagique sont également possibles et devront être évoqués devant une fièvre associée à une anémie, une thrombopénie, des perturbations du bilan hépatique, une hyperferritinémie et une hypertriglycéridémie dans un contexte fébrile (cf. chapitre « Microangiopathie thrombotique »).

Complications iatrogènes

Ces complications sont non spécifiques de la maladie lupique et sont dues à l'utilisation des corticoïdes, des immunosuppresseurs et/ou des immunomodulateurs utilisés pour contrôler la maladie. Elles sont rarement responsables de consultations en urgence, à l'exception des complications infectieuses plus fréquentes sous corticothérapie et/ou traitement immunosuppresseur.
Outre les infections, il est important de signaler que la corticothérapie au long cours expose aux complications métaboliques (décompensation d'un diabète), au syndrome de sevrage (anxiété, asthénie, dépression, douleurs, fièvre) et à l'insuffisance surrénalienne lors de la décroissance en dessous de 5 mg de prednisone, à un risque accru de fractures ostéoporotiques ou d'ostéonécroses, et à des complications neuro-psychiques (hyperexcitabilité, euphorie,

insomnie, logorrhée, état psychotique aigu). Ces complications seront souvent difficiles à distinguer des complications spécifiques du lupus.

Complications infectieuses

Les infections représentent la principale cause de décès au cours du LES (environ 25 %) [14]. Ces infections sont d'autant plus fréquentes que le patient reçoit une corticothérapie [15]. Ainsi, toute fièvre devra faire rechercher une complication infectieuse, bien qu'une poussée lupique ou une complication thrombotique puissent s'accompagner de fièvre, parfois élevée.
Leur prise en charge diagnostique et thérapeutique n'est pas spécifique du LES, à l'exception du risque accru de germes opportunistes (pneumocystose pulmonaire, aspergillose invasive, cryptococcose, mucormycose) sous corticoïdes et immunosuppresseurs. Cependant, un diagnostic et un traitement précoce de ces infections sont un élément pronostic majeur.
Ainsi, la réalisation d'hémocultures, d'une radiographie thoracique et d'un examen cytobactériologique des urines sera systématique. La recherche d'agents opportunistes sera adaptée au cas par cas. Parmi les outils biologiques disponibles en routine dans le contexte de l'urgence, il est important de citer la protéine C-réactive (CRP), protéine majeure de l'inflammation. Bien que les poussées lupiques puissent s'associer à une élévation modérée de la CRP (en général < 50 mg/L), une augmentation importante au cours du LES (> 50 mg/L) se limite habituellement aux complications infectieuses et aux sérites (péricardite, pleurésie) [16]. Les données sur l'intérêt de la procalcitonine (PCT) au cours du LES sont plus pauvres, mais des taux significativement élevés de PCT ont une sensibilité de 53 à 65 % et une spécificité de 96 à 97-7 % pour le diagnostic d'infection chez les patients atteints de maladies auto-immunes [17-19].

Cas particulier de la grossesse

Toute grossesse chez une patiente lupique doit être considérée comme une situation à risque. La grossesse favorise les poussées lupiques, notamment durant le troisième trimestre et le post-partum [20]. Aussi, le risque de poussée est plus important si la maladie est évolutive au début de la grossesse. Durant la grossesse, la LES est associé à un risque accru de fausse couche spontanée, de

mort fœtale in utero, de retard de croissance intra-utérin, de pré-éclampsie, de prématurité ou de syndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) [21-23]. Il est parfois difficile de différencier pré-éclampsie et poussée lupique rénale, ces situations pouvant d'ailleurs coexister. Les traitements utilisables pendant la grossesse au cours du LES sont la prednisone et la méthylprednisolone, l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et l'azathioprine (Imurel®).

Enfin, des complications obstétricales peuvent révéler ou venir compliquer un syndrome des anti-phospholipides (SALP), détaillé ailleurs (cf. chapitre « Syndrome des anti-phospholipides »).

Ainsi, toute complication survenant au cours de la grossesse chez une patiente lupique doit comporter dans le contexte de l'urgence une prise de la tension artérielle, une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie, d'une hématurie, une mesure du poids, une numération globulaire et plaquettaire, des réticulocytes, des schizocytes, les marqueurs biologiques d'hémolyse et un bilan hépatique. Une échographie fœtale ainsi qu'un monitoring fœtal selon le terme seront également importants.

Conclusion

Tout patient lupique se présentant en urgence est susceptible de présenter des complications liées soit à la maladie lupique, soit aux traitements immunosuppresseurs utilisés, avec en premier lieu les infections. Dans ces situations, la mise en route d'un traitement adapté (antibiothérapie, hospitalisation) doit être précoce et coordonnée. L'initiation de traitements spécifiques du lupus (corticoïdes, immunosuppresseurs) sera, quant à elle, le plus souvent différée (sauf parfois la corticothérapie au cours des cytopénies auto-immunes).

Références

1. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS (2006) Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 15: 308-18
2. Rahman A, Isenberg DA (2008) Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 358: 929-39
3. Hochberg MC (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 40: 1725
4. Frances C, Barete S, Ayoub M *et al.* (2003) Classification des lésions dermatologiques du lupus. Ann Med Interne 154: 33-44
5. Thong BY, Thumboo J, Howe HS *et al.* (2001) Life-threatening angioedema in systemic lupus erythematosus. Lupus 10: 304-8

6. Karras A (2012) Renal involvement in systemic lupus erythematosus. Presse Med 41: 260-6
7. Laraki R, Bletry O, Godeau P (1992) Lupus pericarditis. Ann Med Interne (Paris) 143: 233-7
8. Jain D, Halushka MK (2009) Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol 62: 584-92
9. Zoller B, Li X, Sundquist J *et al.* (2012) Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. Lancet 379: 244-9
10. Thomas G, Ebbo M, Genot S *et al.* (2010) Lupus enteritis: an uncommon manifestation of systemic lupus erythematosus with favourable outcome on corticosteroids. Rev Med Interne 31: 493-7
11. Medina F, Ayala A, Jara LJ *et al.* (1997) Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. Am J Med 103: 100-5
12. Lee CK, Ahn MS, Lee EY *et al.* (2002) Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). Ann Rheum Dis 61: 547-50
13. Vergara-Fernandez O, Zeron-Medina J, Mendez-Probst C *et al.* (2009) Acute abdominal pain in patients with systemic lupus erythematosus. J Gastrointest Surg 13: 1351-7
14. Kamen DL (2009) How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? Arthritis Res Ther 11: 129
15. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I *et al.* (2009) Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 11: R109
16. Gaitonde S, Samols D, Kushner I (2008) C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 59: 1814-20
17. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H (2010) Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases--where are we now? Semin Arthritis Rheum 40: 176-83
18. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D *et al.* (2008) Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol 35: 114-9
19. Delevaux I, Andre M, Colombier M *et al.* (2003) Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? Ann Rheum Dis 62: 337-40
20. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA (2004) Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. Lupus 13: 679-82
21. Le Guern V, Pannier E, Goffinet F (2008) Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Presse Med 37: 1627-35
22. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C (2007) Systemic lupus erythematosus. BMJ 335: 933-6
23. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC (2008) Pregnancy and systemic lupus erythematosus. Rev Med Interne 29: 725-30

Complications aiguës des vascularites associées aux ANCA

9

P. CHARLES ET X. PUÉCHAL

Points essentiels

- La granulomatose avec polyangéite (GPA, granulomatose de Wegener), la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg et Strauss (SCS) sont des vascularites primitives sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court et moyen termes et nécessitant un traitement précoce.
- Le traitement de la GPA doit toujours comporter un immunosuppresseur, alors que celui de la PAM ou du SCS dépend de la sévérité de la maladie.
- La morbidité des vascularites à ANCA est liée aux rechutes fréquentes de ces pathologies et aux complications des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs.
- La recherche d'ANCA est un élément clé du diagnostic et le résultat doit être obtenu dans la journée devant un tableau de syndrome pneumo-rénal.
- Les diagnostics différentiels infectieux et les complications infectieuses doivent être la préoccupation majeure aux urgences.

Introduction

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme (ANCA) de polynucléaires neutrophiles (AAV) sont des vascularites intéressant de façon prédominante les vaisseaux de petits calibres et comprennent la granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement dénommée granulomatose de Wegener, la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg et Strauss (SCS) dont le nom sera très prochainement modifié pour « granulomatose éosinophilique avec polyangéite ». Les dates clés dans

P. Charles[1] (✉) et X. Puéchal[2] – 1. Service de médecine interne, Institut Mutualiste Montsouris, 42, Boulevard Jourdan, 75014 Paris – e-mail : pierre.charles@imm.fr – 2. Service de médecine interne, Centre de Référence pour les maladies auto-immunes rares (vascularites nécrosantes sclérodermie systémique), Hôpital Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

l'histoire des AAV sont : la première description de la GPA par Friedrich Wegener en 1936, la première description de la PAM en 1948 et la description des ANCA en 1982.

Rappel sur les vascularites à ANCA

Manifestations cliniques

Manifestations communes aux vascularites associées aux ANCA [1–5]

Les manifestations communes aux vascularites associées aux ANCA résultent essentiellement de l'atteinte inflammatoire des vaisseaux de petit calibre des différents organes. Leur fréquence respective diffère selon la vascularite considérée. Le tableau I synthétise les manifestations cliniques, biologiques et histologiques des principales séries de la littérature de chacune de ces vascularites associées aux ANCA. Une fièvre et un amaigrissement sont fréquents et parfois révélateurs. Des arthralgies ou des arthrites sont volontiers inaugurales et migratrices. Elles atteignent les grosses et les petites articulations avec des synovites chez 10 à 20 % des patients. Les arthrites peuvent précéder les manifestations systémiques d'une GPA ou d'une MPA et faire discuter un rhumatisme inflammatoire. Une oligoarthrite ou une polyarthrite chronique inexpliquée doit donc faire rechercher les signes cardinaux de ces vascularites et rechercher des ANCA.

Tableau I – Manifestations cliniques, biologiques et histologiques des vascularites associées aux ANCA à partir de plus de 1 600 observations issues de la littérature [9-31] §.

	Granulomatose avec polyangéite	Polyangéite microscopique	Syndrome de Churg-Strauss
ANCA	Positivité 80-90 % ANCA	Positivité 50-70 % ANCA	Positivité 35-45 % ANCA
	Spécificité 90 % cANCA-PR3	Spécificité 80 % pANCA-MPO	Spécificité 75 % pANCA-MPO
	10 % pANCA-MPO	10 % cANCA-PR3	10 % cANCA-PR3
Histologie	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux Une atteinte des artères de moyen calibre est possible Inflammation granulomateuse	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux Une atteinte des artères de moyen calibre est possible Absence de granulome	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux Infiltrat vasculaire et tissulaire riche en éosinophiles Granulomes extravasculaires

	Granulomatose avec polyangéite	Polyangéite microscopique	Syndrome de Churg-Strauss
Atteinte ORL	80-90 % Rhinorrhée chronique, croûteuse et sanglante, sinusite Ulcérations nasales ou bucco-pharyngées, perforation de la cloison nasale, affaissement de l'ensellure nasale, Otite séreuse, perte d'audition, sténose sous-glottique	20-30 % ulcération buccale, épistaxis, sinusite	50-80 % Rhinite allergique, polypose nasale Sinusite Perte d'audition
Atteinte pulmonaire	50-80 % Infiltrat, nodules volontiers excavés, hémorragie alvéolaire	20-60 % infiltrat, hémorragie alvéolaire, épanchement pleural	96-100 % asthme 40-70 % infiltrat fugace, pleurésie, hémorragie alvéolaire
Atteinte rénale	50-80 % Glomérulonéphrite extracapillaire, rares granulomes	90-100 % glomérulonéphrite extracapillaire	15-40 % glomérulonéphrite extracapillaire
Atteinte cardiaque	10-20 % péricardite, valvulopathie, infarctus	10-20 % péricardite	20-45 % 20 % cardiomyopathie spécifique, 20 % péricardite
Atteinte SNP* SNC**	10-50 % multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice 10 % atteinte de paires crâniennes, masse, pachyméningite	15-60 % multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice 10 % atteinte ischémique encéphalique	70 % multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice 15 % atteinte du système nerveux central
Atteinte articulaire	50-80 % arthralgies, arthrites	30-70 % arthralgies, arthrites	25-60 % arthralgies, arthrites
Atteinte cutanée	30-60 % Purpura, ulcérations, nodules granulomateux sous-cutanés	40-70 % purpura, papules, ulcérations	50-80 % purpura, papules, ulcérations
Atteinte oculaire	30-60 % Sclérite, épisclérite, uvéite, pseudo-tumeur granulomateuse rétro-orbitaire	20-30 % sclérite, épisclérite, uvéite	10 % sclérite, épisclérite, uvéite
Âge moyen	47 ans	49 ans	47 ans
Sexe	54 % H	59 % H	51 % H
Éosinophilie	rare	absente	90-100 %

*SNP : système nerveux périphérique ; SNC : système nerveux central.
ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Les signes cutanés traduisent la vascularite et sont en rapport avec la taille des vaisseaux intéressés. Un purpura prédominant aux membres inférieurs ou des lésions urticariennes témoignent d'une angéite leucocytoclasique atteignant les capillaires et les veinules. Une vascularite nécrosante des artérioles et des artères du derme et hypoderme est moins fréquente et peut se manifester sous forme de nodules, de lésions nécrotiques, d'ulcération ou de livedo reticularis.
L'atteinte du système nerveux périphérique est fréquente. Une mononévrite multiple est évocatrice mais une polyneuropathie sensitivomotrice ou sensitive pure n'est pas rare.
Elle peut laisser des séquelles sensitives ou motrices invalidantes.
L'atteinte du système nerveux central est beaucoup plus rare et résulte d'une atteinte des petits vaisseaux méningés ou exceptionnellement cérébraux.
L'atteinte musculaire est fréquente, à l'origine de myalgies, de déficit moteur ou d'augmentation des enzymes musculaires. Un infiltrat interstitiel de cellules mononucléées déborde parfois largement l'environnement vasculaire musculaire et peut refléter une myosite modérée surajoutée.
Les atteintes digestives sont redoutables de par leur gravité. Des douleurs abdominales, des hémorragies ou des perforations peuvent ainsi témoigner d'une atteinte des vaisseaux mésentériques. Une pancréatite est également possible.
L'atteinte respiratoire est fréquente. Les voies aériennes supérieures sont souvent intéressées. La traduction clinique dépend beaucoup de la vascularite en cause. L'atteinte pulmonaire varie d'un infiltrat localisé à une hémorragie alvéolaire par capillarite alvéolaire qui peut s'exprimer sous forme d'une hémoptysie massive et mettre en jeu le pronostic vital.
Une glomérulonéphrite extracapillaire traduit l'atteinte des capillaires glomérulaires et des arérioles interlobulaires dont la taille est inférieure à 70 mm. Elle se traduit souvent par un tableau d'insuffisance rénale rapidement progressive qui peut conduire à la dialyse en peu de temps. Elle représente également une urgence thérapeutique, son pronostic étant étroitement corrélé à la rapidité d'instauration du traitement.
Les petits vaisseaux des autres organes peuvent également être atteints mais avec une moindre fréquence.

Particularités de la granulomatose avec polyangéite

Cette vascularite affecte préférentiellement les voies aériennes supérieures et inférieures ainsi que les reins (tableau I) [1–3]. Près de 90 % des patients atteintes de GW présentent une atteinte ORL. Des épisodes de rhinite, sinusite, épistaxis, croûtes nasales sont classiquement retrouvés. L'inflammation nasale peut conduire à des érosions septales, des perforations ou des déformations de l'ensellure nasale. Une hypoacousie de transmission ou perception s'associe

parfois à une atteinte vestibulaire. L'atteinte pulmonaire peut se manifester sous formes de nodules pulmonaires, d'infiltrats ou d'hémorragies alvéolaires. Les nodules sont habituellement multiples et bilatéraux et parfois excavés. Une atteinte oculaire peut se rencontrer sous forme d'une pseudotumeur orbitaire, de sclérite ou de kératite ulcérée périphérique. Une sténose sous glottique voire bronchique peut mettre en jeu le pronostic. Une glomérulonéphrite extracapillaire survient chez plus de 50 % des patients.
Les lésions anatomopathologiques sont constituées par une vascularite des vaisseaux de petit calibre ou plus rarement de moyen calibre, une nécrose ischémique en « carte de géographie » qui se traduit par la formation d'abcès amicrobiens et par une granulomatose qui associe des polynucléaires, des lymphocytes et des cellules géantes multinucléées.
Dans la forme généralisée de GPA, des ANCA anti-PR3 sont présents dans 80 à 90 % des cas et des ANCA anti-MPO dans 10 % des cas.
La forme localisée de GPA atteint les yeux, les oreilles, le nez et les poumons. L'atteinte histologique est représentée par une inflammation granulomateuse des voies aériennes en plus des lésions de vascularite des petits vaisseaux mais elle n'est pas toujours retrouvée. Des ANCA ne sont détectés que dans 60 % des cas.

Particularités de la polyangéite microscopique

L'atteinte ORL et pulmonaire est beaucoup plus rare qu'au cours de la GPA ou du SCS (tableau II) [4]. Une glomérulonéphrite extracapillaire survient chez 90 % des patients et plus d'un tiers présente une atteinte pulmonaire dont l'hémorragie alvéolaire est la plus redoutée. La MPA est la cause la plus fréquente de syndrome pneumo-rénal.
Sur le plan histologique, il existe des lésions de vascularite nécrosante pauci-immune des petits vaisseaux sans granulome, avec ou sans atteinte des artères de moyen calibre.
Environ 50 à 70 % des patients ont des ANCA, essentiellement de type anti-MPO.

Tableau II – Quand évoquer le diagnostic de vascularite associée aux ANCA ?

Le diagnostic doit être évoqué devant les signes suivants d'autant plus qu'ils sont associés :
- arthralgies inexpliquées d'horaire inflammatoire
- altération inexpliquée de l'état général
- purpura vasculaire (infiltré)
- nécrose cutanée
- gangrène ou ulcère digital
- myalgies
- mono- ou polyneuropathie axonale
- syndrome pneumo-rénal
- hématurie et/ou protéinurie
- présence d'ANCA
- syndrome inflammatoire inexpliqué

ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Particularités du syndrome de Churg-Strauss

Le SCS évolue habituellement en trois phases. Initialement les patients présentent un asthme et différentes manifestations allergiques comme une rhinite allergique. Dans un second temps, une éosinophilie et un infiltrat pulmonaire s'installent. Puis, le plus souvent plusieurs années après l'apparition de l'asthme, surviennent les différentes manifestations systémiques du SCS. L'asthme et l'hyperéosinophilie sont quasi constants. Les infiltrats pulmonaires sont typiquement labiles. Une glomérulonéphrite rapidement progressive et des hémorragies alvéolaires sont plus rares qu'au cours de la GW ou de la MPA. Une atteinte spécifique cardiaque est particulière au SCS. Elle représente la première cause de mortalité. Il existe trois types de lésions élémentaires anatomopathologiques dont la coexistence est rare : une vascularite nécrosante qui touche les artères et les veines de petit calibre avec un infiltrat riche en éosinophiles, une infiltration éosinophilique tissulaire et des granulomes extravasculaires contenant une nécrose centrale entourée de cellules épithélioïdes.
Des ANCA sont détectés chez 35 à 45 % des cas respectivement par ELISA et IF avec une fluorescence périnucléaire et une spécificité anti-myéloperoxydasique dans les trois quarts des cas (tableau I). Les patients dépourvus d'ANCA présentent plus volontiers des manifestations liées à l'infiltration éosinophilique : atteinte cardiaque (myocardiopathie ou péricardite éosinophilique) ou pulmonaire non hémorragique (infiltrats, pleurésie éosinophilique) [6]. Les patients ayant des ANCA ont plus volontiers des manifestations directement liées à la vascularité : glomérulonéphrite, hémorragie alvéolaire, purpura.

ANCA

Les ANCA ont été identifiés pour la première fois en 1982 chez des patients atteints de glomérulonéphrite extracapillaire. L'association des ANCA avec la GPA a été rapportée par Foko van der Woud en 1985 [7]. Il a ensuite été mis en évidence que les cibles préférentielles des ANCA à l'origine d'une fluorescence cytoplasmique (cANCA) ou périnucléaire (pANCA) étaient respectivement la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO), toutes deux présentes dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles (PNN).
Les ANCA sont d'abord détectés par immunofluorescence indirecte et sont alors identifiés comme pANCA ou cANCA. Si cet examen de dépistage est positif, un test ELISA à la recherche d'anticorps dirigés contre la PR3 ou contre la MPO est réalisé. Seuls les ANCA anti-PR3 ou anti-MPO ont une valeur diagnostique. Les ANCA dirigés contre les autres composants (enzymes) du cytoplasme des PNN (cathepsine G, élastase, lactoferrine, BPI, actine,

lysozyme, catalase) n'ont pas de valeur diagnostique et ces spécificités ne devraient pas être recherchées en pratique. Dans les formes diffuses de la GPA, les cANCA anti-PR3 sont positifs dans 80 à 90 % des cas alors qu'il est rare d'observer des pANCA anti-MPO (10 %). En revanche, dans les formes localisées de la maladie, les ANCA ne sont positifs que chez 50 % à 60 % des patients. Les cANCA anti-PR3 ont une spécificité de 95 % pour le diagnostic de GPA. Les cANCA anti-PR3 sont donc d'une grande aide diagnostique sans être pour autant pathognomoniques de la GPA car ils ont été exceptionnellement décrits au cours de certaines infections chroniques (tuberculose, endocardite subaiguë, infections staphylococciques, amibiase tissulaire, paludisme), de maladies inflammatoires du tube digestifs ou de rhumatismes inflammatoires ou en réaction à certains médicaments.

Diagnostic

La première étape est de savoir évoquer une vascularite devant un des signes cliniques évocateurs ou leur association (tableau II). Le diagnostic de vascularite est confirmé par la biopsie d'un organe intéressé (le muscle, le rein, la muqueuse nasale et occasionnellement les poumons) et la présence d'ANCA dans la majorité des cas. Il convient ensuite de typer la vascularite en cause, d'en apprécier l'extension et le pronostic pour guider les indications thérapeutiques. Il n'y a pas de critères diagnostiques validés. Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) publiés en 1990 sont des critères de classification non conçus pour le diagnostic [8, 9]. De plus, ils ne sont pas adaptés aux vascularites des petits vaisseaux car ils n'individualisent pas la MPA. Les critères de classification de l'ACR pour la GW et du SCS sont indiqués dans le tableau III.

Tableau III – Critères de classification de la granulomatose de Wegener et du syndrome de Churg-Strauss selon le Collège Américain de Rhumatologie.

Granulomatose de Wegener	Syndrome de Churg-Strauss
– Ulcérations buccales douloureuses ou non, écoulement nasal purulent ou sanglant – Nodules pulmonaires ou infiltrats fixes ou cavités – Hématurie microscopique ou rouleaux d'hématies dans le sédiment urinaire – Granulome dans la paroi d'une artère ou d'une artériole, périvasculaire ou extravasculaire	– Asthme – Éosinophilie supérieure à 10 % – Mono- ou polyneuropathie – Infiltrats pulmonaires labiles – Sensibilité, douleur ou opacité sinusienne – Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie d'une artère, artériole ou veinule
Chez un patient atteint de vascularite, la présence de 2 ou plus de ces 4 items permet le classement comme de la granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %.	Chez un patient atteint de vascularite, la présence de 4 ou plus de ces 6 items permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %.

La conférence de consensus de Chapel Hill en 1994 a eu le mérite de définir ces vascularites et d'individualiser la MPA même si aucun critère diagnostique n'y est proposé [10].

Évolution et pronostic

Depuis l'utilisation de la corticothérapie et des immunosuppresseurs, le taux de survie dépasse 80 % à 5 ans. La mortalité initiale reste élevée particulièrement chez les patients âgés, avec hémorragie alvéolaire ou en insuffisance rénale sévère. Un protocole du Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV) teste actuellement un protocole thérapeutique « allégé » pour les patients âgés. Les infections représentent une cause majeure de décès précoce. Malgré l'amélioration de la survie, une rémission persistante est loin d'être obtenue chez tous les patients. Environ 50 % des patients avec vascularite associée aux ANCA ont au moins une rechute avant 4 à 5 ans. Ce risque est accru chez les patients qui conservent des ANCA détectables.

Dans la GPA, le risque de rechutes est supérieur à celui des autres vascularites associées aux ANCA [11]. Les rechutes pourraient refléter la présence de granulomes et la colonisation de la muqueuse respiratoire par des pathogènes comme *Staphylococcus aureus* [12]. Comme les rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients, le contrôle de l'affection nécessite souvent une immunosuppression prolongée exposant à la survenue d'effets secondaires fréquents et sévères. Avec des protocoles qui employaient pendant des périodes prolongées le cyclophosphamide par voie orale, le risque de survenue d'un cancer vésical était multiplié par 33, le risque de lymphome par 11, celui de tumeur solide par 2,4 [1]. Les rechutes sont souvent moins sévères que l'atteinte initiale mais peuvent contribuer à aggraver le handicap par accumulation de séquelles.

Au cours du SCS, les rechutes sont également fréquentes mais souvent mineures et contrôlées par une augmentation transitoire de la corticothérapie. Un asthme résiduel peut imposer le maintien d'une corticothérapie par voie générale au long cours.

Traitement

Le traitement doit être débuté d'urgence en milieu spécialisé. Il comporte une phase d'induction pour obtenir la rémission puis un traitement d'entretien pour limiter les rechutes. Il est adapté individuellement en tenant compte de la vascularite en cause, de sa sévérité, de la situation clinique (début ou rechute, rémission ou non), de l'âge et de la fonction rénale du patient ainsi que des effets indésirables potentiels des traitements.

Traitement d'induction

Le traitement d'induction permet d'obtenir une rémission des vascularites associées aux ANCA dans plus de 80 % des cas [2, 4, 5, 11].

Dans la MPA et le SCS de mauvais pronostic (FFS ≥ 1), le traitement initial se calque sur celui de la GPA et comporte toujours un immunosuppresseur. En revanche, dans la MPA et le SCS de bon pronostic (FFS = 0), une corticothérapie seule en première intention suffit le plus souvent pour obtenir une rémission et permet d'éviter les effets délétères d'une immunosuppression associée. En cas d'échec de cette corticothérapie seule, l'adjonction d'un immunosuppresseur permet de contrôler la situation dans la grande majorité des cas. Le traitement d'induction de la GPA actuellement recommandé en France est une combinaison de corticoïdes débutés à 1 mg/kg/j de prednisone parfois précédée d'une à 3 perfusions de 15 mg/kg de méthylprednisolone et de cyclophosphamide 15 mg/kg par voie intraveineuse administré à J0, J14, J28 puis tous les 21 jours jusqu'à la rémission, soit un total de 6 à 7 perfusions. Il est maintenant bien établi que le cyclophosphamide oral n'est pas plus efficace que la voie intraveineuse alors que les doses cumulées reçues par les patients sont 3 fois plus importantes [13]. La grande nouveauté dans la prise en charge de la GPA est l'utilisation du rituximab comme traitement d'induction qui a montré sa non-infériorité par rapport au cyclophosphamide [14, 15]. La recommandation actuelle, en France, est de réaliser le traitement d'induction par cyclophosphamide et corticoïdes, car le rituximab n'a pas encore eu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication et que le recul avec cette molécule est moins important qu'avec le cyclophosphamide. Les échanges plasmatiques (EP) sont indiqués chez l'adulte avec un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive avec altération de la fonction rénale avec une créatininémie supérieure à 500 µmol/L car ce traitement améliore le pronostic rénal [16]. La tendance actuelle est de proposer les échanges plasmatiques dans cette indication avec une créatininémie plus basse. Les EP sont aussi proposés dans les AVV avec hémorragie alvéolaire.

Traitement d'entretien

La durée optimale du traitement d'entretien n'est pas encore établie. La durée totale du traitement immunosuppresseur doit être au minimum de 18 mois en association avec une faible corticothérapie (0,1 mg/kg/j de prednisone) [17]. Les deux molécules utilisées en traitement d'entretien sont l'azathioprine (2 mg/kg/j) ou le méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine). Ces deux molécules ont une efficacité et une tolérance comparables [11]. Le risque infectieux, la tolérance hépatique et médullaire sont à surveiller, de même que le risque de pneumopathie immunoallergique au méthotrexate. Le

taux de rechutes avec ces traitements est tout de même de 35 % à 29 mois et environ 50 % à 5 ans. Le mycophénolate mofétil est moins efficace que l'azathioprine dans la prévention des rechutes [18] et ne doit donc plus être utilisé dans cette indication. Le léflunomide est une autre option possible du traitement d'entretien mais les données publiées sont nettement moins fournies qu'avec les autres molécules. Le rituximab est en cours d'évaluation dans cette indication en comparaison avec l'azathioprine (protocole MAINRITSAN NCT00748644).

Traitements complémentaires

Le cotrimoxazole est prescrit de façon systématique à une dose préventive des infections par *Pneumocystis jiroveci* lors de l'utilisation d'immunosuppresseurs, particulièrement quand les lymphocytes CD4+ sont inférieurs à 300/mm^3. Dans la GPA, à l'arrêt du traitement immunosuppresseur (ou lors des rares formes très modérées localisées), ce traitement est prescrit à dose curative pendant une durée indéterminée. Dans le SCS, la prise en charge pneumologique de l'asthme est importante mais non spécifique.
La prescription de cyclophosphamide est accompagnée systématiquement de Mesna et selon l'âge des patients, la gonadotoxicité doit être prévenue. Les vaccinations antigrippale et antipneumococcique sont recommandées et doivent être précoces car, si le rituximab doit être utilisé, il entraîne une inefficacité vaccinale prolongée. Les complications de la corticothérapie doivent être prévenues.

Vascularites associées aux ANCA en médecine d'urgence

Aux urgences peuvent se poser différents types de problèmes :
- Quand évoquer une vascularite à ANCA ?
- Quand ne pas évoquer une vascularite à ANCA ?
- Le problème urgent présenté chez un malade suivi et traité pour une vascularite est-il lié à sa maladie, à son traitement ou à une autre cause ?
- Quel est le traitement des complications aiguës?

Nous allons essayer de répondre à ces questions, mais il est de toute façon indispensable de recourir à un avis spécialisé.

Quand évoquer une vascularite associée aux ANCA ?

Chez un malade sans signe de gravité

Chez un patient admis aux urgences pour fièvre (ou syndrome inflammatoire) prolongée et arthralgies et n'ayant aucune

manifestation clinique autre, des centaines de diagnostics infectieux, oncologiques, hématologiques et inflammatoires sont possibles et ne relèvent pas des urgences. Néanmoins, l'urgentiste peut accélérer la prise en charge diagnostique très rapidement en demandant une bandelette urinaire : si celle-ci montre une forte protéinurie et une hématurie, le diagnostic sera apporté par les ANCA et la biopsie rénale. Si celle-ci n'est pas réalisée, le diagnostic de glomérulonéphrite extracapillaire peut être retardé et le pronostic rénal et vital du malade engagé.
Certaines situations sont très évocatrices de vascularite, en plus de celles décrites dans le tableau II : la mononévrite multiple, la sclérite, la chondrite, l'orchite. La sténose trachéale est très évocatrice de GPA.

Chez un malade avec des signes de gravité

Le tableau le plus typique et menaçant des AAV est le syndrome pneumo-rénal. Celui-ci associe une hémorragie alvéolaire, (chapitre spécifique) dont le diagnostic repose sur la clinique (hémoptysie), la radiologie (plages de verre dépoli), la biologie (anémie aiguë) et le lavage broncho alvéolaire (score de Golde élevé et présence de sidérophages) et un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive (augmentation rapide de la créatinine, hématurie microscopique, protéinurie glomérulaire, le plus souvent sans hypertension). Dans cette situation, il faut adresser le patient en réanimation, rechercher des ANCA en urgence (résultat disponible en moins de 24 heures), des anticorps anti-membrane basale glomérulaire, une sérologie des virus Hantaan, des FAN, une exploration du complément, une recherche de cryoglobuline et envisager une biopsie rénale si l'état du patient le permet.
On peut évoquer le syndrome de Churg et Strauss aux urgences devant un tableau de myopéricardite compliquée ou non de tamponnade ou de choc cardiogénique si le patient est asthmatique connu. Il est indispensable dans cette situation de demander une formule sanguine pour chercher une hyperéosinophilie qui sera un argument fort pour le diagnostic. Une crise d'asthme avec des éosinophiles > 1 500/mm^3 est elle aussi suspecte de SCS mais ne permet pas de poser le diagnostic.

Quand ne pas évoquer une vascularite associée aux ANCA ?

Les AAV sont des pathologies rares pour lesquelles la majorité des symptômes peuvent correspondre à des maladies fréquentes : il est toujours dangereux d'évoquer ces pathologies aux urgences en « oubliant » des pathologies plus fréquentes.

– Exemple 1 : Un patient de 50 ans est adressé pour fièvre inexpliquée, perte de 10 kg et nodule pulmonaire. Il dit avoir une

rhinite fréquente et une sinusite. Ce tableau peut être parfaitement compatible avec une GPA mais seulement après avoir éliminé une tuberculose ou un cancer pulmonaire chez un patient ayant une pathologie ORL banale.
– Exemple 2 : Un patient de 50 ans est adressé pour fièvre inexpliquée et purpura. Il dit avoir une rhinite fréquente et une sinusite. Ce tableau est aussi parfaitement compatible avec une GPA mais seulement après avoir éliminé la méningococcémie et l'endocardite.

On doit garder en mémoire la grande fréquence des rhinites, sinusites chroniques dans la population générale.

Le problème urgent présenté chez un malade suivi et traité pour une vascularite est-il lié à sa maladie, à son traitement ou à une autre cause ?

Les deux problèmes principaux problèmes posés dans la prise en charge des AAV sont la fréquence des rechutes et la morbidité du traitement, particulièrement infectieuse. La différence entre les manifestations cliniques d'une maladie active et une infection n'est pas toujours évidente, et le rôle de l'urgentiste est de se concentrer sur le versant infectieux et d'orienter le patient dans un service spécialisé. Un patient traité par immunosuppresseurs et venant aux urgences pour une fièvre, une toux et un infiltrat radiologique devra avoir un lavage alvéolaire avec analyse microbiologique complète (bactériologique, virologique, mycoparasitologique) ainsi qu'anatomopathologique pour éliminer une infection opportuniste avant de pouvoir le considérer comme en échec ou en rechute de sa pathologie de fond.
En dehors des complications infectieuses, les patients suivis pour des AAV ont un risque accru de complications thromboemboliques. Les patients ont régulièrement des manifestations chroniques de leur AAV (croûtes nasales dans la GPA, asthme corticodépendant dans le SCS) sans pour autant que la vascularite soit active. Cela ne doit pas perturber l'urgentiste dans ses explorations.

Quel est le traitement des complications aiguës ?

Nous avons déjà décrit en détail du traitement et les principes sont les mêmes dans les situations d'urgences. Nous revenons sur quelques exemples.

– Syndrome pneumo-rénal : Le traitement comporte en général 1 à 3 perfusions de méthylprednisolone (15 mg/kg), du cyclophosphamide et des échanges plasmatiques, tout cela en réanimation. Cette prise en charge est identique si l'hémorragie

alvéolaire est isolée mais menace le pronostic vital ou si l'atteinte rénale est isolée mais rapidement progressive.
– Asthme aigu grave dans le SCS : Le traitement est symptomatique et identique à celui de quelqu'un n'ayant pas de vascularite. Ce n'est pas en soit une indication d'immunosuppresseurs
– Myocardite (SCS, PAM, GPA) : En dehors de la prise en charge symptomatique non spécifique (diurétiques, dobutamine, voire assistance circulatoire), c'est une indication aux corticoïdes et immunosuppresseurs.
– Sténose trachéale avec dyspnée inspiratoire (GPA) : Cette atteinte est typique de la GPA et répond lentement et souvent de façon non optimale au traitement médical. Dans une situation d'urgences, seule la dilatation par voie endoscopique permet de passer le cap aigu.

Conclusion

Les AAV sont des pathologies rares, pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel à court terme mais dont le pronostic s'est beaucoup amélioré dans les dernières décennies. Dans la situation de médecine d'urgence, on peut améliorer le pronostic des patients en diagnostiquant rapidement une glomérulopathie ou en évoquant un SCS en recherchant une hyperéosinophilie importante chez un patient asthmatique.
La prise en charge d'un patient suivi pour une AAV est difficile car ses symptômes peuvent être liés à sa maladie, ou, plus souvent, à une infection compliquant son traitement. La coopération étroite entre les médecins urgentistes, réanimateurs et internistes est le meilleur gage de succès dans la gestion de ces pathologies.

Références

1. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY *et al.* (1992) Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 116: 488-98
2. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F *et al.* (1997) A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 40: 2187-98
3. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U *et al.* (2000) An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum 43: 1021-32
4. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R *et al.* (1999) Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum 42: 421-30
5. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P (1999) Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 78: 26-37

6. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A *et al.* (2005) Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med 143: 632-8
7. van der Woude FJ (1985) Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. Lancet 2: 48
8. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA *et al.* (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 33: 1101-7
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT *et al.* (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum 33: 1094-100
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.* (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37: 187-92
11. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA *et al.* (2008) Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 359: 2790-803
12. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG (1994) Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 120: 12-7
13. de Groot K, Harper L, Jayne DRW *et al.* (2009) Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med 150: 670-80
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R *et al.* (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 363: 221-32
15. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T *et al.* (2010) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 363: 211-20
16. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N *et al.* (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 18: 2180-8
17. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D (2010) Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 62: 1166-73
18. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A *et al.* (2010) Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA 304: 2381-8

Syndrome d'activation lymphohistiocytaire

10

L. GALICIER

Points essentiels

- Pancytopénie fébrile avec défaillance d'organe.
- Quatre étiologies : génétique, infections virales et intracellulaires, hémopathies lymphoïdes, lupus et maladie de Still.
- Déficit immunitaire sous-jacent.
- Hyperferritinémie, hypertriglycéridémie, hémophagocytose.
- Étoposide.

Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) est le fruit d'une réponse lymphocytaire T cytotoxique non régulée. Il aboutit à un tableau de pancytopénie fébrile auquel peuvent rapidement s'ajouter des défaillances d'organe qui en font toute la gravité. Lorsque les défaillances d'organes menacent le pronostic vital du patient, des traitements symptomatiques peuvent être rapidement efficaces. Ceux-ci devront être menés de front avec une enquête étiologique agressive. Seul un traitement étiologique permettra d'éviter la résurgence du SALH. La littérature, de plus en plus étendue sur le sujet, rapporte l'occurrence de SALH au cours de nombreuses pathologies compliquant la démarche diagnostique. Toutefois, en pratique courante, un petit nombre de causes expliquent la large majorité des SALH permettant d'arriver rapidement à un diagnostic avec une enquête ciblée en fonction du terrain sous-jacent. Quatre grands groupes d'étiologies sont maintenant clairement identifiés. Les SALH primitifs ou familiaux, liés à une anomalie génétique identifiée ou non, sont diagnostiqués essentiellement en médecine pédiatrique. Les SALH secondaires se rencontrent à tous les âges ; ils représentent la très large majorité des SALH de l'adulte. On distingue les SALH secondaires aux hémopathies lymphoïdes, aux agents infectieux et les SALH associés aux maladies systémiques.

L. Galicier (✉), Service d'immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, 75010 Paris – e-mail : lionel.galicier@sls.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

Terminologie

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) ou syndrome hémophagocytaire (HS) sont utilisés indifféremment dans la littérature anglo-saxonne pour désigner le SALH.
La forme primitive ou génétique est appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (FHL) alors que la forme associée aux maladies auto-immunes ou systémiques, et plus particulièrement à l'arthrite chronique juvénile (maladie de Still chez l'adulte) est nommée syndrome d'activation macrophagique (MAS). Les formes associées aux infections et aux maladies malignes sont nommées respectivement « Infection Associated HS » (IAHS) et « Malignant Associated HS » (MAHS).
Le terme hémophagocytose désigne l'image cytologique d'un macrophage dont le cytoplasme contient des éléments figurés du sang ou de la moelle.

Épidémiologie

Il y a peu de travaux permettant d'estimer avec précision l'incidence ou la prévalence du SALH. L'incidence des FHL est estimée entre 0,12 et 1/100 000 enfants/an selon les pays et le degré de consanguinité [1, 2]. Il s'agit donc d'une anomalie exceptionnelle. L'incidence des formes acquises est beaucoup plus mal évaluée et vraisemblablement sous-estimée. Elle paraît toutefois plus importante avec des incidences rapportées de 3,6/1 000 000 adultes/an des SALH secondaires à une hémopathie maligne [3], 0,9/1 000 000 adultes pour les formes secondaires à une infection [4]. Un MAS plus ou moins complet est rapporté dans 7 et 30 % des arthrites chroniques juvénile [5]. D'une série à l'autre, la distribution des différentes étiologies est assez variable, vraisemblablement en raison de biais de recrutement mais aussi en fonction de l'origine géographique de ces séries et du terrain sous-jacent (immunosuppresseurs, HIV, immunocompétent).

Symptomatologie

Le symptôme principal est la fièvre. Elle est constante par définition [6–9]. La fièvre n'a pas de caractéristique particulière. Elle peut être prolongée depuis plusieurs mois ou ne durer que depuis quelques jours en fonction de l'étiologie du SALH. L'altération de l'état général est variable.

Le syndrome tumoral s'il n'est pas constant est présent chez la large majorité des malades. Il peut s'agir d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie et/ou d'adénopathies. C'est un élément important d'orientation vers un SALH devant une fièvre [6, 7].
L'autre signe cardinal est biologique : les cytopénies. Il s'agit le plus souvent d'une bicytopénie parfois d'une pancytopénie. L'anémie est constante. Elle est arégénérative mais avec des caractéristiques évoquant paradoxalement une hémolyse : lactates déshydrogénases (LDH) élevées, rythme transfusionnel élevé. La thrombopénie est présente 9 fois sur 10 avec, là aussi un mauvais rendement transfusionnel. La neutropénie est retrouvée dans ¾ des cas [6, 7, 10, 11]. Ces cytopénies peuvent s'exprimer par un syndrome anémique ou des signes hémorragiques.
Le diagnostic doit donc être systématiquement évoqué devant des cytopénies fébriles et ce d'autant plus qu'il existe un syndrome tumoral lymphoïde.
Les autres symptômes sont déjà des complications.

– L'atteinte hépatique est la plus fréquente. Son absence rend improbable le diagnostic de SALH pour certains auteurs. Il peut s'agir d'une cytolyse, d'une cholestase ictérique ou d'une hépatite mixte. Un tableau d'hépatite fulminante est possible. Dans une étude canadienne, un tiers des enfants hospitalisés pour hépatite fulminante présentaient des signes de SALH [12–14].
– L'atteinte respiratoire, sur laquelle la littérature insiste peu, est la première cause d'admission en soins intensifs. 58 % des patients admis en réanimation nécessitent une ventilation invasive. La symptomatologie n'est pas spécifique : toux, dyspnée, infiltrats alvéolo-interstitiels bilatéraux [15].
– L'atteinte neurologique est fréquente. Elle se présente de façon un peu différente entre les formes familiales et secondaires. Dans les formes génétiques, il peut s'agir d'atteinte du système nerveux central localisée ou diffuse secondaire à une infiltration lymphocytaire. L'imagerie objective des lésions focales et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) peut montrer des images d'hémophagocytose. L'évolution peut être dissociée des épisodes de SALH et même les précéder. L'absence de diagnostic et de prise en charge rapide peut être source de séquelles neurologiques [16–18]. Dans les formes acquises, il s'agit de troubles de la vigilance parfois sévères. C'est la deuxième cause d'admission en soins intensifs. L'imagerie et la ponction lombaire sont le plus souvent normales [15].
– L'atteinte rénale est moins fréquente. Elle se manifeste par une protéinurie, parfois par un syndrome néphrotique. L'insuffisance rénale est possible, conduisant à l'hémodialyse chez un tiers des patients admis en soins intensifs. L'histologie rénale, lorsqu'elle est disponible, montre l'association de nécrose tubulaire, de « collapsing glomerulopathy », de mésangiolyse ou de lésions glomérulaires minimes [15, 19].

– La complication la plus sévère est l'évolution rapide vers un syndrome de défaillance multiviscérale avec défaillance hémodynamique. Le pronostic est alors très sévère.
– Enfin, une atteinte cutanée sous la forme d'un rash maculo-papuleux est rapportée dans 25 à 40 % des observations [20].

L'ensemble de ces complications n'est pas constant et leur sévérité relative est dépendante de l'étiologie sous-jacente.

Physiopathologie

L'ensemble des symptômes est expliqué par une réponse immunologique TH1 qui n'est plus down-régulée. Le versant tumoral du SALH est expliqué par une prolifération non spécifique de lymphocytes T CD8 cytotoxiques (CTL), de lymphocytes NK et d'histiocytes infiltrant les tissus. La totalité des autres symptômes sont la conséquence de taux plasmatiques très élevés de cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les CTL, les histiocytes et à un moindre degré les lymphocytes NK. On parle d'« orage cytokinique » car en l'absence de régulation la boucle de réponse TH1 s'amplifie sans frein [7, 10, 13]. Les cytokines sont directement responsables des symptômes constatés : fièvre (INFγ, TNFα, IL1β), cytopénies par phagocytose et myélosuppression (INFγ), cytolyse (TNFα, IL6, IL18 et système Fas) (figure 1) [21–23].

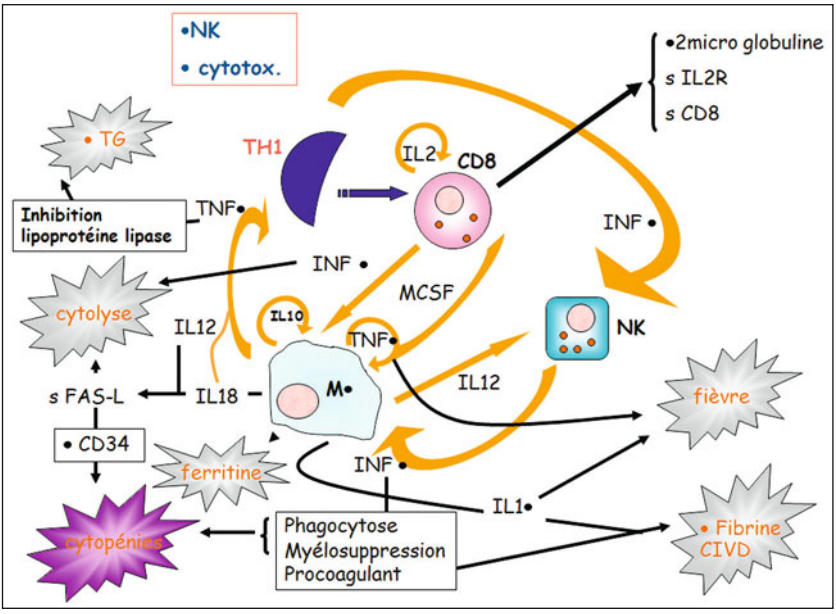


Fig. 1 – Physiopathologie du syndrome d'activation lymphohistocytaire. IL : interleukine ; TNF : *tumor necrosis factor* ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; NK : *natural killer* ; INF : interféron ; TG : triglycérides ; CD : cluster de différenciation.

L'absence de régulation de la réponse TH1 est expliquée dans les formes familiales par un déficit immunitaire génétique intéressant à chaque fois la fonction cytotoxique des lymphocytes CD8 et NK. Il s'agit, pour les anomalies identifiées, de défaut soit en effecteur du granule de cytotoxicité (*Perforine*), soit touchant la formation, l'acheminement à la membrane cellulaire, le stockage à la membrane ou l'exocytose du granule (*Munc 13-4, Syntaxine 11, STXBP2, Rab27, LYST*). Les CTL et les lymphocytes NK ont donc perdu leurs propriétés cytotoxiques mais leur fonction de production de cytokines est préservée. L'absence de down-régulation serait liée à la persistance de l'agent infectieux ayant initié la réponse mais aussi et surtout à la persistance de cellules présentatrices d'antigènes (APC) [24, 25].

La survenue d'un SALH au cours de certaines hémopathies est la conséquence directe de la sécrétion par les cellules tumorales des cytokines pro-inflammatoires [26]. La survenue d'un SALH au cours des lymphomes est d'autant plus fréquente que la tumeur est viro-induite. L'infection par Epstein-Barr virus (EBV) des lymphocytes T dérégule la voie NFκB, imposant un programme de sécrétion de cytokine TH1 [27, 28].

Dans les formes acquises, la survenue d'un SALH est beaucoup plus fréquente en présence d'un déficit immunitaire acquis avec en premier lieu l'infection VIH, les immunosuppresseurs, la transplantation d'organe [29–32].

Des mutations hypomorphes de gènes impliqués dans les FHL ont été rapportées chez des patients présentant des SALH d'allure secondaire [33]. Toutefois, dans nombre de cas de SALH induit par une infection, on ne retrouve pas de déficit immunitaire. Il s'agit alors le plus souvent d'infection virale ou intracellulaire, infectant les APC et pouvant y stimuler de façon prolongée les Toll-like récepteurs 9 (TLR9) ou la voie MyD88 [34, 35].

Au cours de l'arthrite chronique juvénile, de la maladie de Still ou du lupus plusieurs facteurs pourraient concourir à la survenue d'un SALH : production d'IL18 ou de M-CSF, stimulation des TLR9 [34, 36, 37].

Diagnostic

La mise en évidence d'une image d'hémophagocytose sur l'examen cytologique d'un médullogramme n'est pas spécifique d'un SALH et peut se rencontrer lors d'anémie hémolytique auto-immune, après une transfusion, mais aussi fréquemment en soins intensifs chez des patients atteints de sepsis sévère en pré- ou post-mortem. La valeur pathologique de l'image d'hémophagocytose

dans ces contextes est mal établie mais ne correspond pas à un authentique SALH [38]. La sensibilité pour le diagnostic de SALH de la recherche d'une image d'hémophagocytose est d'ailleurs assez mauvaise. Elle peut manquer dans 45 % des cas au début des symptômes. Des examens successifs permettraient de la mettre en évidence mais son absence ne doit pas décaler la prise en charge thérapeutique [39].

La possibilité d'une confirmation génétique ou fonctionnelle (test de cytotoxité) a permis de développer dans les formes familiales des critères diagnostiques clinico-biologiques dès 1994 revisités en 2004 [8, 9] (tableau I). Ces critères ont l'avantage de pouvoir s'affranchir de l'image d'hémophagocytose pour porter le diagnostic de SALH. La sensibilité et la spécificité de ces critères n'ont pas été évaluées dans des cohortes de SALH secondaires.

Tableau I – Critères diagnostiques HLH 2004.

Critère A : suffit à poser le diagnostic s'il est présent	**Critères B : 5 sur 8 critères permettent de retenir le diagnostic de HLH**
Identification d'une anomalie moléculaire cohérente avec une FHL	Fièvre Splénomégalie Cytopénies (au moins deux lignées) : -hémoglobine < 9 g/dL -plaquettes < 100 000/mm^3 -neutrophiles < 1 000/mm^3 Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinémie : -triglycérides à jeun ≥ 3 mmol/L -fibrinogène ≤ 1,5 g/L Image d'hémophagocytose (moelle, foie, rate ou adénopathie) Ferritine ≥ 500 µg/L Soluble CD25 ≥ 2 400 U/mL

L'hyperferritinémie semble un bon marqueur lorsqu'elle est très élevée. Des taux supérieurs à 10 000 µg/L auraient une sensibilité de 96 % et une spécificité de 96 % [11]. Ces données obtenues sur une petite cohorte ne sont pas confirmées sur de plus grands effectifs. La sensibilité d'une ferritine ≥ 500 µg/L n'était que de 69 % dans la cohorte allemande. Les sensibilités de l'hypertriglycéridémie et de l'hypofibrinémie sont respectivement de 69 % et de 53 % dans la cohorte allemande [40]. L'étude la cytotoxicité n'est pas facilement disponible et elle n'est clairement anormale qu'en cas de déficit génétique. Le dosage du CD25 soluble est un meilleur marqueur (sensibilité 96 % et spécificité 100 %), même si des taux élevés ont été rapportés au cours d'hémopathies [40]. Ce dosage n'est malheureusement pas disponible en pratique usuelle.

D'autres signes biologiques sont fréquents : les anomalies biologiques hépatiques, l'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, l'hypoalbuminémie, élévation des LDH, trouble de la coagulation [1, 11, 41]. Leur spécificité est faible. Deux examens supplémentaires ne sont pas facilement ou rapidement disponibles mais pourraient être utiles : la diminution de la part glycosylée de la ferritine et le dosage du CD163 soluble [42, 43].
Il n'y a donc pas de test sensible et spécifique permettant un diagnostic sûr de SALH. Il est donc légitime d'utiliser des critères diagnostiques composites incluant les items cliniques et biologiques que nous avons discutés. Par défaut, les critères HLH 2004 sont utilisés dans les travaux de publications sur les SALH secondaires. Ils peuvent aussi être utilisés en pratique clinique. Le diagnostic sera toujours posé devant l'association de signes cliniques et de plusieurs signes biologiques évocateurs. Le myélogramme est recommandé par la plupart des auteurs pour tenter de mettre en évidence une image d'hémophagocytose. Il est surtout important pour éliminer une autre cause de cytopénie centrale.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel en urgence fait discuter les autres causes de cytopénies dans un contexte fébrile (tableau II).

Tableau II – Examen à demander pour le diagnostic positif de SALH.

Examens d'orientation	Examens de confirmation
NFS, frottis, réticulocytes Transaminases, LDH Natrémie Albuminémie TP, TCA, fibrinogène Test de Coombs direct	Ferritine Triglycérides à jeun Myélogramme

– Microangiopathie thrombotique (MAT) : La fièvre et des signes de défaillance viscérale sont possibles au cours des MAT. L'atteinte hépatique y est néanmoins rare. Une hypertension artérielle sera en faveur d'une MAT ainsi que l'absence de syndrome tumoral lymphoïde. Des signes francs d'hémolyse, l'absence de neutropénie et la présence de schizocytes au frottis sanguin permettront de porter le diagnostic de MAT.
– Un envahissement médullaire tumoral (leucémie aiguë, lymphome) ou une complication septique au cours d'un syndrome myélodysplasique seront diagnostiqués grâce à l'étude du médullogramme.

– Un syndrome d'Evans, c'est-à-dire l'association de plusieurs cytopénies auto-immunes, ne se complique pas de défaillance d'organe. Le test de Coombs direct est constamment positif mais il peut aussi l'être dans le SALH (20 à 30 %). L'absence de signes généraux et des signes francs d'hémolyse avec une réticulocytose importante sera en faveur d'un syndrome d'Evans. Le myélogramme peut retrouver des images d'érythrophagocytose mais il existe aussi une hyperplasie érytroblastique qui n'est pas retrouvé dans le SALH.
– Une nécrose médullaire au cours d'un syndrome drépanocytaire s'accompagne habituellement d'une crise vaso-occlusive (syndrome douloureux – CVO). L'origine ethnique et les antécédents de CVO orienteront. Dans le cas d'une drépanocytose SC, il peut s'agir d'un accident isolé. Les LDH sont très élevées et le myélogramme corrige le diagnostic qui sera confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine (un dosage de l'hémoglobine S est possible en urgence).
– Le diagnostic différentiel le plus difficile est celui des cytopénies survenant au cours des sepsis sévères. La thrombopénie est la plus fréquente mais une anémie est souvent retrouvée au bout de quelques jours d'hospitalisation en unité de soins intensifs. Si les mécanismes physiopathologiques des cytopénies partagent des points communs avec le SALH, le traitement n'est pas le même. La différence se fera sur le rythme transfusionnel en culots globulaires plus élevé dans le SALH et surtout sur l'histoire clinique. Dans le sepsis, l'histoire est plus aiguë, le patient arrive dans un tableau de sepsis sévère avec défaillance hémodynamique et les cytopénies s'aggravent habituellement au cours de la prise en charge alors que dans le SALH l'histoire débute par les cytopénies fébriles qui sont donc présentes dès les premiers signes de défaillance viscérale. Une splénomégalie sera un argument important pour le diagnostic de SALH [38, 44].

Étiologies des SALH secondaires

Infections (IAHS)

C'est dans la plupart des séries la première cause de SALH [2, 7, 45, 46]. Un nombre très important d'agents infectieux a été rapporté responsable de SALH. En pratique courante, la plupart des cas sont liés à des groupes assez restreints d'agents infectieux.

– Ce sont avant tout les virus du groupe Herpes avec en premier lieu EBV puis cytomégalovirus (CMV). De nombreuses observations ont été aussi rapportées avec le Parvovirus B19, le virus

de l'hépatite A, la rougeole, et surtout avec les virus *influenza* A (H1N1 et H5N1). L'épisode de SALH survient dans la plupart des cas au cours de la primo-infection. Il faudra donc réaliser des sérologies et ne pas se contenter d'études en *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Chez le patient sous immunosuppresseurs c'est de très loin les herpes virus (CMV, Herpes simplex virus (HSV), varicelle zona virus (VZV) puis EBV) qui sont les premiers agents à rechercher [30, 47–49].

– Parmi les agents bactériens, les mycobactéries (*tuberculosis* et *avium*) sont de loin les plus représentées, particulièrement dans la population séropositive pour le VIH (VIH+) ou chez les patients exposés aux biothérapies. Les salmonelles sont aussi largement représentées. Les infections à germes intracellulaires sont classiquement associées au SALH mais finalement assez rarement rapportées en dehors de certaines zoonoses : rickettsiose, fièvre Q, brucellose. Les infections à pyogènes ont aussi été associées à des SALH. L'enquête bactériologique reposera sur les prélèvements habituels (hémocultures et examen cytobactériologique des urines), sur la recherche de mycobactéries et sur des prélèvements orientés sur les points d'appel clinique et les expositions particulières (zoonose) sans oublier l'intérêt des prélèvements histologiques hépatique, médullaire ou ganglionnaire [7, 50, 51].

– La leishmaniose en zone d'endémie est une cause fréquente de SALH. La toxoplasmose systémique chez le patient VIH+ est une cause rare mais rapidement fatale. Une toux, des LDH très élevées (plusieurs milliers d'UI), des créatines phosphokinases (CPK) élevées doivent alerter. Il peut s'agir de primo-infection ou de réactivation aussi la sérologie n'a qu'un intérêt modeste. La PCR est utile mais le résultat trop long à obtenir. Le parasite peut être observé au myélogramme mais l'examen est peu sensible. Les prélèvements histologiques duodénaux, hépatiques et médullaires peuvent permettre le diagnostic. En cas de suspicion un traitement devra être débuté sans attente. Le Plasmodium chez l'immunocompétent et quelques cas de pneumocystose chez le patient VIH+ ont aussi été rapportés. L'enquête parasitologique sera orientée selon les séjours en zone d'endémie et reposera sur le myélogramme avec examen direct parasitologique et culture, les sérologies et les PCR [51, 52].

– L'histoplasmose est de loin l'infection fongique la plus inductrice de SALH. Ce sont essentiellement chez les patients issus des zones d'endémie de l'histoplasme qu'il faudra l'évoquer (Guyane, Brésil, Antilles, États-Unis, Afrique sub-saharienne). La sérologie n'est pas très sensible et le diagnostic se fera sur l'examen direct d'un échantillon infecté (ulcération buccale, lavage broncho-alvéolaire, prélèvements histologiques) [51].

La liste des infections citées ici n'est pas exhaustive mais recouvre plus de 90 % des SALH associés à une infection.

SALH et infections : points particuliers

– Le SALH induit un déficit immunitaire secondaire sévère. L'activation non spécifique de l'ensemble des lymphocytes CD8 finit par induire une anergie du système TH1 favorisant les infections intracellulaires et les réactivations virales. La myélosuppression favorise les infections à pyogènes et les infections fongiques. Les complications infectieuses fongiques sont d'ailleurs une cause importante de mortalité au cours des SALH [53].
– Un SALH au cours d'une primo-infection EBV peut révéler un déficit immunitaire particulier. Il s'agit du syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP) ou syndrome de Purtillo. Ce syndrome est une forme particulière de FHL touchant les garçons (2 gènes mutés connus situés sur le chromosome X : *SAP* et *XIAP*) et leur conférant une susceptibilité particulière vis-à-vis d'EBV [54]. D'autres déficits de découverte plus récente semblent donner le même tableau, cette fois ci sans liaison à l'X : déficit en ITK et en CD27 [55, 56]. Le rituximab peut être discuté dans cette indication
– En Asie et particulièrement au Japon, en Corée et à Taiwan, la primo-infection EBV se complique très fréquemment de SALH en raison de l'infection par EBV de lymphocytes T cytotoxiques et de lymphocytes NK. L'évolution se fait vers une lymphoprolifération T ou NK. Il n'y a pas de déficit génétique connu associé à cette forme particulière appelée EBV-HLH. Le rituximab n'a que peu d'intérêt puisque les cellules infectées pathologiques sont CD20 négatives [57, 13].
– L'infection VIH *per-se* ne se complique pas de SALH. Elle constitue toutefois le lit du SALH pour de nombreuses complications. Les principales causes de SALH au cours de l'infection HIV sont la maladie de Castleman associées au Human Herpes Virus 8 (HHV8) (42 %), les lymphomes de Hodgkin (LH) et moins fréquemment des lymphomes non hodgkiniens (LNH) (28 %), les infections à mycobactérie (25 %) (données personnelles) [29].
– En l'absence d'immunodéficience connue, la survenue d'un IAHS devra faire rechercher un déficit immunitaire acquis ou primitif. Cela justifiera d'un avis spécialisé.

Maladies malignes (MAHS)

C'est la deuxième cause de SALH dans le monde. Si la fièvre excède 10 jours, les lymphomes deviennent la première cause à rechercher (63 % des cas) [46]. Les lymphomes recouvrent plus de 90 % des tumeurs dans ce contexte. Des tumeurs solides sont quelquefois rapportées et 24 cas de leucémie aiguë [13].
Les lymphomes se compliquant de SALH sont particuliers, plus fréquemment viro-induits. Il s'agit majoritairement de LNH T

anaplasique ou « non other specified », certains de diagnostic difficile : lymphomes T associés aux entéropathies, panniculite hémophagocytaire T, lymphome T hépato-splénique, lymphome T angiocentré type NK/T [13, 26, 45]. Un SALH au diagnostic de LNH T est un facteur indépendant de mauvais pronostic [58]. Les LNH B, plus rares dans ce contexte, sont eux aussi de présentation inhabituelle : lymphome endovasculaire sans masse tumorale évidente, lymphome B à grandes cellules CD5+ avec phase leucémique [59]. Les LH peuvent aussi se compliquer de SALH, plus fréquemment chez l'immunodéprimé et particulièrement chez le sujet HIV+. Ils se présentent alors le plus souvent, sous une forme extranodale avec atteinte hépato-médullaire [29]. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie en zone tumorale. La difficulté tient parfois à la paradoxale faible masse tumorale malgré un SALH sévère. Un examen clinique soigneux est indispensable à la recherche d'adénopathie, d'un nodule sous-cutané, d'une éruption cutanée infiltrée ou télangiectasique, d'une ulcération muqueuse. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien permettra de rechercher un syndrome tumoral profond. Une scintigraphie/CT au 18F-FDG permettrait d'apporter des arguments en faveur d'une maladie maligne en cas d'hyperfixation très intense et pourrait guider la biopsie [60]. Dans notre expérience, sur 75 patients VIH+, la biopsie d'une adénopathie permet le diagnostic étiologique dans 90 % des prélèvements, la biopsie médullaire dans 49 %, la biopsie hépatique dans 47 % et la splénectomie en dernier recours dans 86 % des cas. La biopsie hépatique avait le même rendement sur une série de 30 patients VIH négatifs [12]. Ces mêmes prélèvements peuvent aussi mettre en évidence une étiologie infectieuse.

Chez le transplanté d'organe, les lymphoprolifératons viro-induites précoces peuvent aussi être responsables de SALH. Le diagnostic est suspecté sur une PCR sanguine EBV ou HHV8 élevée [32].

La maladie de Castleman HHV8, cause majeure de SALH au cours de l'infection VIH, est considérée comme un syndrome lymphoprolifératif non clonal. Elle s'exprime par une fièvre, une polyadénopathie, une splénomégalie, des signes respiratoires et des cytopénies. Des lésions de Kaposi sont présentes au diagnostic dans 30 à 60 % des cas. Le diagnostic est fortement suspecté sur une PCR HHV8 sanguine élevée et confirmé par un examen anatomopathologique ganglionnaire [61].

Maladie auto-immune systémique

Plusieurs études montrent que deux maladies systémiques peuvent se compliquer lors de poussée de SALH. Il s'agit du lupus érythémateux systémique (SLE) et de l'arthrite chronique juvénile et de son pendant chez l'adulte, la maladie de Still. Beaucoup plus

exceptionnellement, le dermato-polymyosite pourrait être la cause d'un SALH [62, 63]. Le terme de maladie auto-immune systémique (MAS) est réservé à cette situation. L'hyperferritinémie serait un bon signe de MAS au cours du lupus [64]. *A contrario*, dans la maladie de Still en poussée, la ferritine peut être très élevée en dehors de tout épisode de MAS. L'apparition d'une élévation des transaminases et d'une thrombopénie serait de meilleurs indicateurs dans ce contexte [5]. Un SALH peut néanmoins survenir au cours de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires [65]. Il s'agit alors de patients habituellement lourdement immunosupprimés et présentant une complication infectieuse, le plus souvent virale ou à mycobactérie. Il s'agit alors d'un IAHS. L'attitude thérapeutique est donc radicalement opposée entre ces deux situations.
Les SALH seraient responsables de 2 à 4 % des hospitalisations pour maladie systémique. Le pronostic est sévère, évalué entre 20 et 38 % de mortalité. L'étiologie infectieuse serait de mauvais pronostic [62, 63].

Étiologies rares

Certains auteurs ont noté des similitudes entre SALH et certaines réactions médicamenteuses sévères ou de DRESS (*Drug Rash with eosinophilia and systemic symptoms*) [51].
Certaines maladies métaboliques peuvent se compliquer de cytopénies et de splénomégalie avec des signes généraux et des images de macrophagie. L'intolérance aux protéines dibasiques est celle qui cliniquement se rapproche le plus d'une FHL. Il s'agit-là de maladie symptomatique dès la petite enfance [51].

Traitement

L'intérêt thérapeutique de reconnaître une SALH réside dans la possibilité d'un traitement symptomatique capable, s'il est efficace d'améliorer rapidement les défaillances d'organes. En l'absence de traitement étiologique, le SALH récidivera.

– *L'étoposide* est un inhibiteur des topo-isomérases de type 2. Il s'agit d'une drogue de chimiothérapie de la même classe que les anthracyclines. L'étoposide est le seul traitement ayant démontré un gain en survie en clinique. Les 47 patients dans cette étude présentaient un EBV-HLH. Le seul le facteur de bon pronostic en analyse multivariée était le délai d'administration de l'étoposide. Administré avant 4 semaines après le début des symptômes, il permettait une survie de 90 % contre 56 % dans l'autre groupe. La différence de survie s'établit dans les premières

semaines [66]. Son bénéfice en survie est aussi démontré dans un modèle de souris knock-out pour *perforine* [67]. Il semble agir essentiellement par cytotoxicité directe sur la lymphoprolifération T produisant l'INFγ [67]. L'étoposide apparaît donc comme un traitement efficace rapidement, habituellement dans les 48 premières heures. Il est utilisé à la dose de 100 à 150 mg/m^2 soit une dose moyenne de 200 mg en une seule injection. Les injections pourront être répétées tous les 15 jours si des signes de SALH réapparaissent en attendant l'efficacité du traitement étiologique. Sa toxicité principale est hématologique, largement compensée par l'amélioration des défaillances d'organes et du rendement transfusionnel. Il s'agit d'une drogue leucémogène. Le risque parait nul en dessous de 2 g/m^2 cumulée mais il augmente ensuite (3 % au-dessus de 2 g/m^2 et 18 % à 19 g/m^2) [68]. Il convient donc de l'utiliser dans les formes sévères et de débuter un traitement étiologique efficace le plus rapidement possible.

– *Les corticoïdes* sont souvent partiellement efficaces, au moins sur les signes généraux. Lorsqu'ils sont actifs sur la maladie causale, ils peuvent suffire à contrôler un MAS [62]. Ils sont souvent associés à l'étoposide dans les autres situations à la posologie de 1 à 15 mg/kg. L'utilisation de fortes doses n'a pas démontré d'efficacité supérieure aux doses de 1 à 2 mg/kg. Les protocoles pédiatriques de traitement de FHL utilisent la dexaméthasone [9]. Dans certains cas, ils peuvent être délétères et notamment dans la maladie de Castleman associée au virus HHV8 où ils peuvent être la cause de réactivation de lésions de Kaposi.

– *La ciclosporine* est un inhibiteur puissant de la prolifération lymphocytaire T. Elle est le traitement de fond de choix dans les FHL avant la greffe de moelle [9]. Elle peut aussi être efficace dans les MAS [5]. Comme les corticoïdes, elle n'a pas démontré de bénéfice en survie à la phase aiguë. Il s'agit néanmoins d'un traitement à discuter rapidement dans les MAS. La ciclosporine est utilisée entre 3 et 6 mg/kg/j avec un objectif de dosage résiduel entre 100 et 200 µg/L selon les indications.

– *Les immunoglobulines polyvalentes* ont été proposées [69]. Le niveau de preuve est faible. Elles peuvent se discuter en cas de primo-infection virale et en l'absence de signes de gravité.

– *Les biothérapies* inhibant le TNF ou son récepteur ont été rapportées efficaces dans des MAS au cours de la maladie de Still [5]. *A contrario*, des IAHS ont été rapportées sous anti-TNF. En dehors de la maladie de Still cortico-réfractaire, ce traitement ne doit pas être proposé.

– *Le protocole HLH 2004* associe de fortes posologies d'étoposide, de la dexaméthasone et de la cyclosporine à 6 mg/kg/j. C'est le traitement de choix des FHL dans l'attente d'une greffe de moelle. Certaines équipes préfèrent remplacer l'étoposide, compte tenu de ses propriétés leucémogènes, par du sérum

anti-lymphocytaire [9, 24]. Certains auteurs préconisent ce traitement dans toutes les situations de SALH [9]. Il n'y a pas d'étude permettant d'affirmer que cette agressivité est justifiée dans les formes secondaires.

Quels patients traiter ?

Si tous les patients atteints de FHL nécessitent un traitement agressif, ce n'est pas le cas des patients atteints de SALH secondaires. Dans les cas les moins graves, le traitement étiologique pourra suffire. En revanche, dans les formes sévères le traitement par étoposide ne souffrira aucun délai. Des facteurs de mauvais pronostic sont rapportés dans deux études : anémie et thrombopénie sévère, ictère, coagulation intravasculaire disséminée, hyperferritinémie, élévation de la bêta2-microglobulinémie et un âge supérieur à 30 ans sont de mauvais pronostic pour Kaito [70]. En soins intensifs, le pronostic est sévère avec une mortalité de 52 %. Les facteurs influençant alors la survie sont l'admission pour état de choc et une thrombopénie sévère inférieure à 30 G/L. Il apparaît donc raisonnable et indispensable de proposer un traitement par étoposide dans les indications suivantes :

– plaquettes < 30 G/L ;
– ictère ;
– CIVD ou hypofibrinémie ;
– présence d'une défaillance d'organe ;
– tout patient admis en soins intensifs avec un diagnostic de SALH ;
– échec des corticoïdes.

La pathologie sous-jacente influence énormément le pronostic. Paradoxalement, à court terme en soins intensifs, un diagnostic de lymphome ou de maladie de Castleman est de meilleur pronostic qu'une infection [15]. De même, au cours d'une maladie systémique, le pronostic est meilleur si le SALH est lié à l'activité de la maladie et non à une infection [62]. À long terme, la présence d'un SALH grève le pronostic de la pathologie sous-jacente [58].

Prise en charge globale

Une évolution favorable dépendra de la qualité de la prise en charge. Celle-ci repose non seulement sur l'administration dans les temps d'un traitement symptomatique mais aussi et surtout de la rapidité avec laquelle le diagnostic étiologique sera fait. Il faudra donc être agressif dans la démarche étiologique. La multiplicité des prélèvements histologiques est souvent la clé lorsque les premiers examens reviennent négatifs. La figure 2 illustre schématiquement

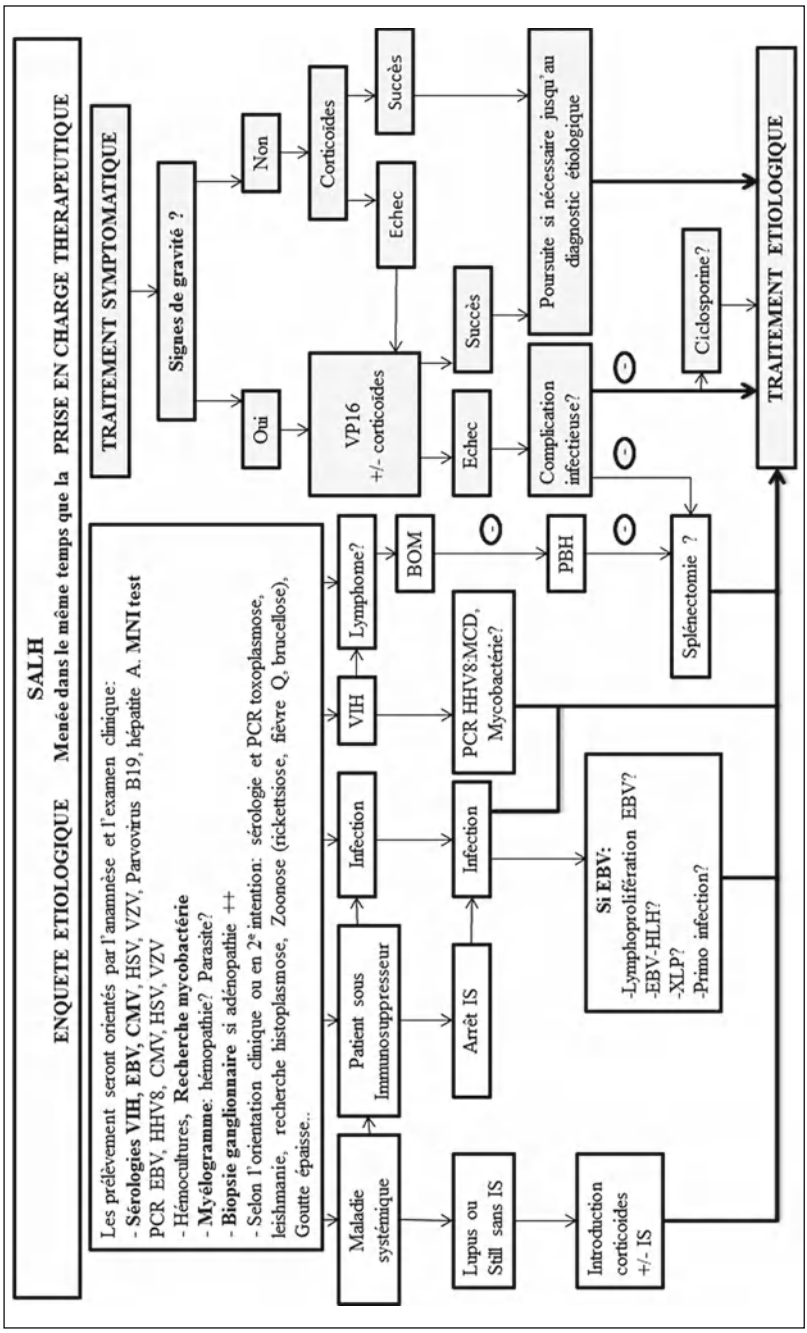


Fig. 2 – Prise en charge d'un SALH de l'adulte.Purpura vasculaire
SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire ; BOM : biopsie ostéo-médullaire ; PBH : ponction biopsie hépatique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; EBV : Epstein-Barr virus ; VZV : virus varicelle-zona ; CMV : cytomégalovirus ; MNI : mononucléose infectieuse ; IS : immunosuppresseur

les modalités de prise en charge d'un SALH chez l'adulte. Une prise en charge spécialisée est préconisée dans les cas sévères ou si le diagnostic étiologique n'est pas rapidement obtenu. Les cas pédiatriques devront être tous pris en charge par des équipes aguerries.

Conclusion

Un SALH doit être évoqué devant toute bicytopénie fébrile. Une défaillance d'organe, un ictère, une thrombopénie sévère, des troubles de l'hémostase justifient impérativement d'un traitement par étoposide. Le succès de la prise en charge dépend de la mise en évidence rapide de la cause, ce qui impose une grande agressivité dans l'enquête étiologique.

Références

1. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A (1991) Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand 80: 428-35
2. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al (2007) Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Int J Hematol 86: 58-65
3. Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H (2011) Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. Leuk Lymphoma 52: 613-9
4. Kelesidis T, Humphries R, Terashita D *et al.* (2012) Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Los Angeles County. J Med Virol 84: 777-85
5. Ravelli A (2002) Macrophage activation syndrome. Curr Opin Rheumatol 14: 548-52
6. Tsuda H (1997) Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. Int J Hematol 65: 215-26
7. Bode SF, Lehmberg K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt UZ, Ehl S (2012) Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Arthritis Res Ther 14: 213
8. Henter JI, Aricò M, Egeler RM *et al.* (1997) HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol 28: 342-7
9. Henter J-I, Horne A, Aricó M *et al.* (2007) HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 48: 124-31
10. Janka GE (2007) Hemophagocytic syndromes. Blood Rev 21: 245-53
11. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL (2008) Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 50: 1227-35
12. De Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, Valla D (2001) Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. Am J Gastroenterol 96: 852-7
13. Weitzman S (2011) Approach to hemophagocytic syndromes. Hematology 2011: 178-83

14. Chen J-H, Fleming MD, Pinkus GS *et al.* (2010) Pathology of the liver in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Surg Pathol 34: 852-67
15. Buyse S, Teixeira L, Galicier L *et al.* (2010) Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Intensive Care Med 36: 1695-702
16. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F *et al.* (2012) CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Neurology 78: 1150-6
17. Rego I, Severino M, Micalizzi C *et al.* (2012) Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement. Pediatr Blood Cancer 58: 810-4
18. Horne A, Trottestam H, Aricò M *et al.* (2008) Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 140: 327-35
19. Thaunat O, Delahousse M, Fakhouri F *et al.* (2006) Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. Kidney Int 69: 1892-8
20. Fardet L, Galicier L, Vignon-Pennamen MD *et al.* (2010) Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive haemophagocytic syndrome. Br J Dermatol 162: 547-53
21. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA (1995) Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. J Cell Physiol 162: 134-8
22. Billiau AD, Roskams T, Van Damme-Lombaerts R, Matthys P, Wouters C (2005) Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha-producing macrophages. Blood 105: 1648-51
23. Henter JI, Carlson LA, Söder O, Nilsson-Ehle P, Elinder G (1991) Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand 80: 675-81
24. Janka GE (2012) Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Annu Rev Med 63: 233-46
25. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB (2011) Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. Clin Exp Immunol 163: 271-83
26. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M (1983) Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. Am J Med 75: 741-9
27. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ (1997) Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. J Clin Invest 100: 1969-79
28. Chuang H-C, Lay JD, Hsieh WC, Su IJ (2007) Pathogenesis and mechanism of disease progression from hemophagocytic lymphohistiocytosis to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma: nuclear factor-kappa B pathway as a potential therapeutic target. Cancer Sci 98: 1281-7
29. Fardet L, Lambotte O, Meynard JL *et al.* (2010) Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. AIDS 24: 1299-306
30. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, Brunning RD (1979) Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 44: 993-1002
31. Smith EP (2010) Hematologic disorders after solid organ transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010: 281-6

32. Karras A, Thervet E, Legendre C (2004) Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. Transplantation 77: 238-243
33. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA *et al.* (2011) Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. Blood 118: 5794-8
34. Behrens EM, Canna SW, Slade K *et al.* (2011) Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. J Clin Invest 121: 2264-77
35. Krebs P, Crozat K, Popkin D, Oldstone MB, Beutler B (2011) Disruption of MyD88 signaling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. Blood 117: 6582-8
36. Maruyama J, Inokuma S (2010) Cytokine profiles of macrophage activation syndrome associated with rheumatic diseases. J Rheumatol 37: 967-73
37. Lartigue A, Courville P, Auquit I *et al.* (2006) Role of TLR9 in anti-nucleosome and anti-DNA antibody production in lpr mutation-induced murine lupus. J Immunol 177: 1349-54
38. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG (2004) Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. Crit Care Med 32:1316-1321
39. Gupta A, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Weitzman S, Abdelhaleem M (2008) The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 51: 402-4
40. Janka GE, Schneider EM (2004) Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 124: 4-14
41. Huang SC, Chen JS, Cheng CN, Yang YJ (2012) Hypoalbuminaemia is an independent predictor for hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis. Eur J Haematol 89: 417-22
42. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O (2008) Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheum 58: 1521-7
43. Bleesing J, Prada A, Siegel DM *et al.* (2007) The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 56: 965-71
44. François B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H (1997) Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. Am J Med 103: 114-20
45. Park HS, Kim DY, Lee JH *et al.* (2012) Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. Ann Hematol 91: 897-904
46. Sailler L, Duchayne E, Marchou B *et al.* (1997) Etiological aspects of reactive hemophagocytoses: retrospective study in 99 patients. Rev Med Interne 18: 855-64
47. Beutel G, Wiesner O, Eder M *et al.* (2011) Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care 15: R80
48. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H (2010) Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. Rev Med Virol 20: 93-105

49. Mishra B, Varma N, Appannanavar S *et al*. (2012) Viral markers in patients with hemophagocytosis: a prospective study in a tertiary care hospital. Indian J Pathol Microbiol 55: 215-7
50. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC (2006) Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 6: 447-54
51. Michot J-M, Hié M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch-Queyrat C, Hermine O (2012) Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Rev Med Interne 34: 85-93
52. Lucet JC, Bailly MP, Bedos JP, Wolff M, Gachot B, Vachon F (1993) Septic shock due to toxoplasmosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Chest 104: 1054-8
53. Sung L, King SM, Carcao M, Trebo M, Weitzman SS (2002) Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol 24: 550-4
54. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D *et al*. (2011) Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). Blood 117: 1522-9
55. Huck K, Feyen O, Niehues T *et al*. (2009) Girls homozygous for an IL-2-inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation. J Clin Invest 119: 1350-8
56. Salzer E, Daschkey S, Choo S *et al*. (2012) Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associatedlymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. Haematologica 98: 473-8
57. Qin Q, Xie Z, Shen Y *et al*. (2012) Assessment of immunochemotherapy and stem cell transplantation on EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a systematic review and meta analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 16: 672-8
58. Xie W, Hu K, Xu F *et al*. (2012) Clinical analysis and prognostic significance of lymphoma-associated hemophagocytosis in peripheral T cell lymphoma. Ann Hematol 92: 481-6
59. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R *et al*. (2007) Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. Blood 109: 478-85
60. Zhang LJ, Xu J, Liu P, Ding CY, Li JY, Qiu HX, Zhang SJ (2012) The significance of 18F-FDG PET/CT in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Hematol Oncol 5: 40
61. Oksenhendler E (2009) HIV-associated multicentric Castleman disease. Curr Opin HIV AIDS 4: 16-21
62. Dhote R, Simon J, Papo T *et al*. (2003) Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. Arthritis Rheum 49: 633-9
63. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T *et al*. (2008) Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic auto-immune diseases: analysis of 30 cases. Rheumatology (Oxford) 47: 1686-91
64. Parodi A, Davì S, Pringe AB *et al*. (2009) Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. Arthritis Rheum 60: 3388-99
65. Atteritano M, David A, Bagnato G *et al*. (2012) Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 16: 1414-24

66. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T *et al*. (2001) Requirement for étoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Clin Oncol 19: 2665-73
67. Johnson TS, Terrell CE, Jordan MB (2009) Defining the Mechanism of Etoposide Activity in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Using a Murine Disease Model. ASH Annual Meeting Abstracts 114: 714
68. Ezoe S (2012) Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, étoposide, a topoisomerase II inhibitor. Int J Environ Res Public Health 9: 2444-53
69. Larroche C, Bruneel F, André MH *et al*. (2000) [Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]. Ann Med Interne (Paris) 151: 533-9
70. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T et al. (1997) Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. Eur J Haematol 59: 247-53

Purpura vasculaire

11

H. LÉVESQUE

Points essentiels

- Tout purpura vasculaire peut être la manifestation inaugurale d'une maladie grave nécessitant un diagnostic en urgence.
- Un purpura vasculaire fébrile peut être le seul signe clinique d'une infection systémique (méningococcémie, gonococcémie, endocardite bactérienne), imposant la réalisation systématique d'hémocultures.
- Le purpura fulminans impose un traitement antibiotique immédiat, une prise en charge en extrême urgence en réanimation, puis une prévention chez les personnes contacts.
- Devant tout purpura vasculaire, il importe de rechercher des signes de vascularite systémique (arthralgies, neuropathie périphérique, atteinte digestive, atteinte rénale).
- Devant tout purpura vasculaire, il faut rechercher une atteinte rénale (hypertension artérielle, bandelette urinaire, créatininémie).
- Les purpuras vasculaires sont pour la plupart en rapport avec une vascularite d'hypersensibilité d'origine infectieuse ou médicamenteuse, d'évolution spontanément favorable.
- Les purpuras vasculaires, associés aux « maladies systémiques », sont le plus souvent chroniques et/ou récidivants.
- En cas de suspicion de vascularite systémique, la recherche d'ANCA doit être envisagée.
- Une cryoglobulinémie (type II ou III) est le plus souvent due à une hépatite virale C.
- Le purpura rhumatoïde associe un purpura vasculaire constant, des douleurs abdominales et une atteinte rénale qui conditionne le pronostic.

La constatation d'un purpura vasculaire est le témoin d'une angéite nécrosante des petits vaisseaux du derme. Il traduit soit l'existence d'une vascularite cutanée isolée, aiguë ou chronique, situation la plus fréquente, soit une des manifestations les plus reconnaissables d'une maladie systémique d'origine infectieuse

H. Lévesque (✉), Département de médecine interne, CHU Rouen, 76031 Rouen Cedex – e-mail : herve.levesque@chu-rouen.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

ou non. Si le diagnostic positif est le plus souvent aisé (purpura infiltré palpable favorisé par l'orthostatisme, parfois associé à des nodules, des bulles hémorragiques ou des nécroses superficielles), l'enquête étiologique peut être difficile imposant une attitude pragmatique, les patients étant souvent vus en contexte d'urgence du fait de lésions cutanées souvent florides [1-3]. L'existence d'un contexte fébrile impose d'éliminer certaines urgences (méningococcie notamment ou encore endocardite bactérienne). Dans tous les cas, il faut systématiquement rechercher des manifestations extra-cutanées d'une éventuelle vascularite systémique, en sachant que la plupart des purpuras vasculaires sont rattachés à une vascularite d'hypersensibilité d'origine toxique ou infectieuse et que, chez de nombreux patients, l'enquête étiologique s'avère négative.

Classification des vascularites cutanées

Les vascularites cutanées regroupent un ensemble hétérogène d'affections autour d'un dénominateur commun : l'atteinte inflammatoire de la paroi vasculaire. Plusieurs classifications ont été proposées, mais la plus couramment utilisée est la classification dite de Chapell Hill modifiée (tableau I). Cette classification se fonde sur la taille des vaisseaux, mais la liste initiale de dix vascularites a été étendue à un plus grand nombre de pathologies, avec une nouvelle hiérarchisation [4-6]. Cette nomenclature permet une identification plus précise de ces vascularites et surtout une approche diagnostique ou thérapeutique optimisée dans des groupes homogènes de malades. Cependant, il existe des formes de passage entre l'une ou l'autre de ces vascularites et l'essentiel pour le clinicien est d'envisager un spectre continu d'affections au sein desquelles se distinguent des tableaux bien individualisés. Devant une vascularite cutanée, dont le purpura vasculaire est souvent la pierre angulaire sémiologique, l'essentiel est de savoir s'il existe ou non des manifestations viscérales susceptibles d'être un facteur de mauvais pronostic ou nécessitant une approche diagnostique urgente ou thérapeutique particulière [5].

Purpura vasculaire : éléments diagnostiques

Le purpura vasculaire constitue le principal signe cutané des vascularites des vaisseaux du derme avec comme éléments sémiologiques essentiels d'une part son caractère pétéchial et surtout infiltré et palpable et, d'autre part, son polymorphisme chez un même patient tant dans la teinte que dans la taille des lésions.

Tableau I – Classification révisée de Chapel Hill.

A. Vascularite des vaisseaux de gros calibres
Artérite de Takayasu et maladie de Horton
B. Vascularite des vaisseaux de moyen calibre
Périartérite noueuse et maladie de Kawasaki
C. Vascularite des petits vaisseaux
Vascularites associées aux ANCA : – Polyangéite microscopique – Granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener) – Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (Maladie de Churg-Strauss)
Vascularites à complexes immuns : – Maladie avec des auto-anticorps anti-membrane basale glomérulaire (syndrome de Goodpasture) – Vascularite associée aux cryoglobulines – Vascularite à IgA (purpura rhumatoïde) – Vascularite urticarienne hypocomplémentémique (vascularite avec anticorps anti-C1q)
D. Vascularite des vaisseaux de taille et type variables
Maladie de Behçet et syndrome de Cogan
E. Vascularite limitée à un organe
Vascularite leucocytoclasique cutanée, périartérite cutanée, artérite cutanée, vascularite primitive du système nerveux central et aortite isolée
F. Vascularite associée à des maladies systémiques
Vascularite lupique, vascularite rhumatoïde, vascularite sarcoïdosique
G. Vascularites associées à diverses affections
Vascularite cryoglobulinémique associée à l'hépatite C, Vascularite associée à l'hépatite B, Aortite associée à la syphilis, Vascularite à complexes immuns associée aux maladies sériques, Vascularite à complexes immuns d'origine médicamenteuse, Vascularite médicamenteuse avec ANCA, Vascularite associée aux cancers

ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Ces dernières, maculo-papuleuses et dont la taille varie d'une taille d'épingle à plusieurs centimètres, siègent plus volontiers aux membres inférieurs et sont favorisées par l'orthostatisme (fig. 1). Elles peuvent cependant s'observer sur les cuisses, les fesses, l'abdomen, les membres supérieurs voire revêtir une expression plus diffuse épargnant le visage et une atteinte des muqueuses. Surtout, ces lésions purpuriques infiltrées sont souvent associées à d'autres



Fig. 1 – Éléments purpuriques infiltrés palpables.

manifestations cutanées tels des nodules sous-cutanés de 2 à 5 mm nettement palpables siégeant sur une peau normale, des bulles hémorragiques, des macules érythémateuses ou érythémato-œdémateuses pouvant prendre l'aspect d'érythème polymorphe ou des plaques urticariennes fixées non prurigineuses (fig. 2). L'association purpura infiltré–macules érythémateuses–nodules dermiques constitue la triade de Gougerot. De façon plus inhabituelle, il peut s'y associer des zones nécrotiques ou des ulcérations superficielles. Les ecchymoses sont rares et il n'y a jamais d'hémorragies des muqueuses associées. Ces lésions cutanées, quelle qu'en soit l'étiologie, s'accompagnent volontiers d'une fébricule, d'une asthénie voir d'arthralgies fugaces, notamment des chevilles, les myalgies étant plus inhabituelles [1-3, 7].

Si l'aspect clinique est souvent très évocateur, seule la biopsie cutanée d'une lésion permettra d'affirmer le diagnostic de vascularite [8]. La qualité de la biopsie est importante (lésion récente et infiltrée, biopsie suffisamment profonde pour analyser les trois couches, analyse en immunofluorescence éventuelle). L'aspect habituel est une vascularite leucocytoclasique associant les éléments suivants.

– Un infiltrat vasculaire et périvasculaire, tant au niveau des artérioles des capillaires et des veinules, constitué essentiellement de polynucléaires dont la dégradation aboutit à des débris nucléaires dispersés dans la paroi vasculaire, d'où le terme de leucocytoclasie (poussière). Dans un certain nombre de cas, l'infiltrat périvasculaire est en grande partie composé de cellules mononuclées ou de lymphocytes, les polynucléaires étant rapidement remplacés par les lymphocytes, monocytes



Fig. 2 – Purpura infiltré pustulonécrotique.

et macrophages. Ces vascularites lymphocytaires doivent être différenciées des infiltrats périvasculaires sans atteinte pariétale n'ayant pas la même signification pathologique. Elles sont considérées comme un stade tardif des vascularites leucocytoclasiques marquant l'évolution vers un mode subaiguë. La présence de macrophages et de cellules géantes caractérise les vascularites dites granulomateuses.

– Une nécrose dite fibrinoïde de la paroi des vaisseaux n'est pas toujours visible du fait soit caractère segmentaire ou focale des lésions, soit de la minceur des parois vasculaires. Il s'agit une modification de la matrice extracellulaire observée au contact des infiltrats riches en polynucléaires neutrophiles distincts de simples dépôts de fibrine.

– Une extravasation dermique des hématies.

– Un bombement des cellules endothéliales dans la paroi vasculaire.

– L'importance de la réaction inflammatoire peut être à l'origine d'une thrombose secondaire à l'atteinte endothéliale et à l'inflammation.

– L'immunofluorescence est surtout intéressante pour le diagnostic étiologique. En effet, la présence de dépôts d'IgA sur les vaisseaux de petit calibre fera d'emblée évoquer la possibilité d'un purpura rhumatoïde, en sachant cependant qu'ils ne sont ni spécifiques ni constants. À l'inverse, les dépôts de fibrine, de complément ou d'immunoglobulines fréquemment observés ne sont pas spécifiques. Leur absence ne peut en aucun cas éliminer une vascularite. Des techniques d'hybridation *in situ* voire

de biologie moléculaire en peau atteinte ou en peau saine en mettant en évidence des antigènes de micro-organismes d'origine infectieuse peuvent permettre de préciser dans certains cas l'origine infectieuse de la vascularite.

Tous les types de vaisseaux peuvent être atteints. Les vascularites leucocytoclasiques touchent plus volontiers les capillaires et les veinules post-capillaires que les artérioles du derme profond ou de l'hypoderme. Classiquement, les lésions purpuriques infiltrées palpables sont le témoin de l'atteinte des petits vaisseaux (capillaires et les veinules post-capillaires), le livedo, les nodules ou les lésions nécrotiques les conséquences d'une atteinte des vaisseaux du derme ou de l'hypoderme. Au cours des vascularites nécrosantes associées ou non à une cryoglobulinémie ou à des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), l'atteinte prédomine au niveau des artérioles du derme en sachant qu'il existe des atteintes associées. Cependant, une vascularite leucycoclasique du derme superficiel peut être observée au cours de toutes les vascularites cutanées isolées ou systémiques.

Autres purpuras

Défini comme une extravasation de sang dans le derme ou les muqueuses, le *purpura thrombopénique* est bien différent. Il s'agit d'une lésion de couleur pourpre, ne s'effaçant pas à la vitropression le plus souvent pétéchial en tête d'épingle non palpable, non infiltré. Il peut être ecchymotique ou associé à des hématomes ou des hémorragies des muqueuses. Dans tous les cas, la biologie objectivera une thrombopénie profonde (en règle générale inférieure à 30 giga/L).

Le purpura mécanique pétéchial ou ecchymotique, non infiltré et non palpable, est secondaire à une fragilité vasculaire. Le purpura de Bateman du sujet âgé (purpura sénile), constitué de taches ecchymotiques, siège volontiers à la face dorsale des mains mais est rarement observé au niveau des membres inférieurs. Souvent spontané, il est favorisé par la prise de corticoïdes. D'autres affections ou carences peuvent induire des lésions purpuriques, telles que lors des carences en vitamine C ou scorbut (aujourd'hui rencontré en France essentiellement chez le sujet âgé), ou encore au cours des amyloses (localisation aux zones de frottement). Beaucoup plus rares sont les purpuras en rapport avec des fragilités vasculaires constitutionnelles (maladie du tissu élastique). Bien différents enfin sont les purpuras de stase, dans un contexte d'insuffisance veineuse ou de syndrome post-thrombotique, volontiers chroniques

s'exprimant sous forme de taches jaunâtres notamment dans les régions sous-malléolaires souvent associées à une dermite ocre.

Purpura vasculaire : orientation diagnostique en urgence

Si la suspicion clinique devra faire discuter une confirmation histologique pas toujours indispensable, le clinicien devra d'emblée s'interroger notamment dans un contexte fébrile sur l'éventualité d'une urgence infectieuse et, d'autre part, sur la présence ou non de signes extradermatologiques, notamment rénaux (HTA, bandelette urinaire) témoin d'une vascularite systémique [1-8].

Purpura vasculaire et urgence vitale : le purpura fulminans

Certains purpuras vasculaires sont la première manifestation d'une urgence vitale pouvant engager le pronostic vital, notamment l'infection à méningocoque [2]. Le tableau peut être celui d'un syndrome septique, parfois d'emblée sévère avec fièvre élevée. Cependant, il est parfois plus discret notamment au stade initial. Au syndrome septicémique peut s'associer un état de choc ou des troubles de la conscience. Le purpura est volontiers ecchymotique et nécrotique, plus ou moins extensif, notamment aux membres inférieurs. Toutefois, particulièrement chez l'enfant, le purpura peut se limiter à des pétéchies d'apparition rapide et à un syndrome infectieux apparemment non sévère. La difficulté tient au fait que le plus souvent, le syndrome méningé est au second plan et peut passer inaperçu. Le malade doit être rapidement pris en charge aux urgences puis en unité de soins intensifs. Tout malade avec des signes infectieux doit bénéficier d'un examen clinique complet notamment cutané (malade entièrement déshabillé). La constatation d'un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de 3 mm de diamètre, doit immédiatement recevoir une première dose d'antibiotique, administrée si possible par voie veineuse, adapté aux infections à méningocoques (ceftriaxone : 50 à 100 mg/kg chez l'enfant ou 1 à 2 g chez l'adulte ou, à défaut, amoxicilline : 25 à 50 mg/kg chez l'enfant ou 1 à 2 g chez l'adulte), et ce quel que soit l'état hémodynamique du patient.
Si le méningocoque est le germe le plus souvent incriminé lors du purpura fulminans, un tableau similaire peut s'observer lors d'infections graves à pneumocoque ou à bacilles à Gram négatif notamment *Haemophilus*.
La confirmation sera apportée par les prélèvements bactériologiques (hémocultures, ponction lombaire si elle est réalisée ou histologie cutanée). La constatation d'une infection grave à méningocoque

doit faire l'objet d'une déclaration et de mesures de prévention chez les sujets contacts (famille, soignants).

Purpura vasculaire : vascularite cutanée « pure » ou localisation cutanée d'une vascularite systémique

Devant tout purpura vasculaire, le clinicien doit rechercher des facteurs favorisants (infection récente, prise médicamenteuse, exposition à un toxique), mais surtout définir si cette vascularite cutanée est réellement isolée, évoquant plus une vascularite d'hypersensibilité dont l'évolution sera alors probablement bénigne sans traitement particulier, ou au contraire s'il s'agit de l'un des signes cliniques d'une vascularite systémique. Ce point est particulièrement important, même dans un contexte de vascularite associée à une maladie infectieuse aiguë ou chronique, car dans cette dernière situation l'intégration de la vascularite cutanée dans une forme systémique en modifie le pronostic et surtout la prise en charge thérapeutique.

L'examen clinique recherche des signes généraux (altération de l'état général, amaigrissement, anorexie), des arthralgies inflammatoires ou des troubles vasomoteurs d'apparition récente (phénomène de Raynaud, signes d'ischémie digitale, hémorragies sous-unguéales), une atteinte ORL (rhinite croûteuse, otite séreuse ou séro-hématique) ou ophtalmologique (œil rouge douloureux), de signes pulmonaires (asthme récent, toux, dyspnée), des signes digestifs (douleurs abdominales, hémorragies digestives), des signes neurologiques (mono- ou multnévrite sensitive ou motrice) et surtout une atteinte rénale (hypertension artérielle, hématurie microscopique à la bandelette urinaire qui doit être systématique, analyse de la fonction rénale).

Au décours, un bilan minimal sera réalisé qui comporte : un hémogramme, une analyse des marqueurs inflammatoires (vitesse de sédimentation ou C-réactive protéine), des tests hépatiques, de la fonction rénale (urée, créatinine), et des hémocultures en cas de contexte fébrile. Si les données cliniques et paracliniques de débrouillage initial orientent vers une vascularite systémique, il convient de demander des examens plus spécifiques : une recherche d'anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (p-ANCA et c-ANCA) ou de cryoprotéines et certaines sérologies virales (virus des hépatites B et C notamment), la prise en charge étant alors assurée en médecine interne.

Étiologies de purpuras vasculaires

Au terme de cette approche initiale, le clinicien est orienté soit vers une vascularite systémique dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique est urgente, soit vers une vascularite d'hypersensibilité dont les étiologies sont dominées par les infections ou les médicaments (tableau II). Les causes en sont nombreuses et parfois intriquées et il n'est pas toujours facile de rapporter le purpura vasculaire à une étiologie infectieuse (ORL ou bronchopulmonaire) ou à son traitement (pénicilline, bêtalactamine ou quinolone par exemple). Les données de la littérature diffèrent par ailleurs selon le bilan étiologique réalisé, le mode de recrutement ou même les critères d'inclusion. Ainsi, dans la série ambulatoire d'Ekenstam *et al*. [10], les auteurs concluent à une origine toxique et/ou infectieuse dans 23 % des cas et à l'intégration dans le cadre d'une maladie systémique dans 21 % ; dans 54 % des cas, l'évolution a été rapidement favorable et aucune étiologie retrouvée. À l'inverse, dans la série de Jessop [11], une étiologie infectieuse est observée dans 25 des 69 cas (36 %), une cause toxique chez 8,7 % des patients, une affection systémique dans 23 % des cas. Dans la série espagnole de Martinez qui n'a inclus que les vascularites cutanées pures (95 cas), une étiologie infectieuse est retenue dans 37 % des cas et une cause toxique chez 45 % des sujets [12]. Dans la série belge de Gyselbrecht de 65 cas [13], la vascularite leucocyclasique a été rapportée à un facteur étiologique chez 34 patients : médicament (5 patients), infection (6 patients), médicament et/ou infection (4 patients), maladie systémique (10 patients, dont 4 lupus, 2 granulomatoses avec polyangéite, 2 maladies de Behçet, une périartérite noueuse et une polyarthrite rhumatoïde), purpura rhumatoïde (6 patients), cancer (2 patients) et cryoglobulinémie (1 patient). Si l'âge n'est pas un élément d'orientation (à la réserve d'affections auto-immunes plus rares après 75 ans), le caractère chronique ou récidivant oriente plus vers une affection systémique [14].

Tableau II – Principales étiologiques des purpuras vasculaires.

Idiopathiques
Médicaments ou toxiques : ***Antimicrobiens et antiviraux :*** pénicilline, sulfamides, cifloxacine*, gentamicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, céfoxitine, clarithromycine, clindamycine, macrolides, tétracycline, minocycline*, vancomycine isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, chloramphénicol, aciclovir, famciclovir, indinavir, efavirenz, zidovudine ***Antiépileptiques :*** acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne ***Antiarythmiques :*** amiodarone, quinidine, triméthadione ***Diurétiques :*** chlorthalidone, furosémide, hydrochlorothiazide, sprironolactone ***Anticalciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion bêtabloquants :*** nifédipine, diltiazem, acébutolol, aténolol, hydralazine, captoptil

Anticoagulants: héparine et héparine de bas poids moléculaire, warfarine
Anti-inflammatoire non stéroïdien : acide acétylsalicylique, diclofénac, ibuprofène, piroxicam
Anti-rhumatismaux : anti-TNF, cyclophosphamide, D-pénicillamine*, méthotrexate, rituximab, sels d'or
Psychotropes : clozapine*, diazépam, maprotiline, paroxetine, trazodone
Antithyroïdiens : carbimazole, méthimazole, propylthiouracile*
Antinéoplasiques et antimétaboliques : allopurinol*, azathioprine, busulphan, colchicine, melphalan, rétinoïdes, tamoxifène
Antileukotriènes* : montélukast*, pranlukast*, zarfilukast*
Divers : additifs alimentaires, cimétidine, ciclosporine, dextran, iodure de potassium, metformine, oméprazole, tacrolimus
Vaccins ou agents de désensibilisation : grippe, hépatite B, *Haemophilus*, rubéole, DT-coq
Insecticides, herbicides
Cannabis, cocaïne (lévamisole), ectasy, héroïne
*médicaments pouvant induire des vascularites associées aux ANCA

Infections

Agents pathogènes classiques	Associations occasionnelles
Nesseiria gonorrhoeae *Nesseiria meningitis* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus* Cytomégalovirus Virus hépatites B et C VIH Parvovirus B19	*Bacteroides fragilis* *Borrelia burgdorferi* *Brucella* *Campylobacter jejuni* *Escherichia coli* *Haemophilus, Klesiella* *Mycobacterium tuberculosis, leprae* *Mycoplasmae pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa* *Salmonella typhymurium, hirschfeldii* *Yersinia enterocolitica* Virus Epstein-Barr Virus hépatite A Herpès virus Rubéole Virus *influenzae* Ascaris, *ancanthamoeba*, microfilaire *Strongyloides stercoralis*

Vascularites systémiques

Vascularites associées au ANCA (polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite, Churg et Stauss)
Vascularites à complexes immuns (cryoglobuline, purpura rhumatoïde)
Vascularites associées à des maladies systémiques (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde)

Hémopathies ou affections malignes

Tumeur solide (cancer : côlon, poumon, rein)
Hémopathies : myélome, lymphomes, leucémie à tricholeucocytes, leucémie lymphoïde chronique
Syndrome myélodysplasique

Autres

Syndrome de Gougerot-Sjogren
Entéropathies inflammatoires
Cirrhose biliaire primitive, cholangites auto-immunes

ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; TNF : *tumor necrosis factor*.

Purpura vasculaire et infections

Si la présence d'un syndrome fébrile n'est pas spécifique de la nature infectieuse du purpura, il n'est pas rare qu'un purpura vasculaire soit constaté au décours immédiat d'un épisode infectieux. Cependant, le purpura vasculaire étant fréquent au cours des endocardites bactériennes, les hémocultures doivent être systématiques devant tout purpura fébrile, *a fortiori* s'il existe un souffle cardiaque ou la notion d'une valvulopathie [2, 15, 16].
Au cours des maladies infectieuses, le purpura vasculaire s'intègre dans la grande majorité des cas dans le cadre d'une vascularite d'hypersensibilité, secondaire à une exposition d'un antigène d'origine virale, bactérienne ou parasitaire. L'expression clinique n'est pas spécifique. En effet, quelle qu'en soit l'étiologie, il existe souvent une fébricule, une asthénie et des arthralgies volontiers fugaces. Au cours des infections, il s'agit le plus souvent d'une forme aiguë évoluant en une ou plusieurs poussées disparaissant en quelques semaines. Les principaux agents infectieux incriminés sont rapportés dans le tableau II. Les bactéries les plus fréquemment responsables sont les bactéries à Gram positif, touchant volontiers la sphère ORL ou les voies ariennes supérieures ou encore la première manifestation d'une gonococcie. Des antigènes d'origine bactérienne ont pu être objectivés au sein des lésions cutanées. Les virus les plus souvent incriminés sont le parvovirus B19, le cytomégalovirus, le virus de l'immunodéficience acquise ou les virus à tropisme hépatique. On rapproche des étiologies infectieuses les vascularites d'hypersensibilité décrites au décours de vaccination, en sachant que dans un certain nombre de cas, la vascularite d'hypersensibilité est d'origine toxique (blanc d'œuf, excipient des cultures).

Purpura vasculaire, médicaments et toxiques

Beaucoup de vascularites cutanées pures sont d'origine toxique avec souvent une difficulté pour incriminer l'antibiotique ou l'infection ayant amené à la prescription médicamenteuse. Ils peuvent être dus à de nombreux médicaments avec cependant une prévalence extrêmement faible chez les patients traités [17, 18]. Le délai de survenue est variable après le début de la prise médicamenteuse de quelques heures à plusieurs années posant alors un problème d'imputabilité. En cas de primo-prescription, le délai de survenue habituel est compris entre 7 et 21 jours. Ces vascularites d'hypersensibilité médicamenteuse n'ont aucune particularité clinique ou

histologique avec des lésions le plus souvent purpuriques, papuleuses ou nécrotiques, en théorie toutes d'âge identique. Si la vascularite est le plus souvent cutanée pure, des formes systémiques sont possibles. Une hyperéosinophilie est classique bien qu'inconstante, et la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ne doit pas faire remettre forcement en cause le diagnostic de vascularite toxique. Les principaux médicaments incriminés sont résumés dans le tableau II avec les antibiotiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-comitiaux ou encore les anti-TNF alpha.

Dans certains cas, la vascularite associée à une prise médicamenteuse s'accompagne d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, notamment lors des traitements par anti-thyroïdiens de synthèse (propylthiouracile) ou par methimazole (16/72 cas d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles observés dans la série de Bonaci-Nikolic [19]). D'autres médicaments peuvent donner des vascularites avec ANCA (hydralazine, inhibiteurs des leucotriènes, minocycline, allopurinol, clozapine, phénytoïne, ciprofloxacine). Ces vascularites avec ANCA secondaires aux médicaments sont aujourd'hui mieux connues et individualisées dans la classification de Chapell Hill modifiée.

Purpura vasculaire et vascularites systémiques

Plusieurs vascularites systémiques peuvent donner une atteinte inflammatoire des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules) et s'exprimer par un purpura vasculaire qui peut être inaugural. Dans la série du groupe français d'étude des vascularites [20], un purpura vasculaire est constaté dans 25 % des cas et ce tant dans la polyangéite microscopique que dans la périartérite noueuse. Isolé, il est plus en faveur d'une polyangéite microscopique. Le purpura est papulo-pétéchial, polymorphe, avec des éléments d'âge différent évoluant volontiers sur un mode chronique.

Devant tout purpura vasculaire, il importe de dépister une éventuelle atteinte viscérale. L'examen clinique recherche des signes généraux, des arthralgies inflammatoires ou des troubles vasomoteurs d'apparition, une atteinte ORL ou ophtalmologique, des signes pulmonaires, des signes digestifs, des signes neurologiques et surtout une atteinte rénale (hypertension artérielle, hématurie microscopique, analyse de la fonction rénale) [21].

Outre l'analyse de la fonction rénale (recherche d'une hématurie microscopique, créatinine), un bilan inflammatoire, un hémogramme et des tests hépatiques seront réalisés.

Surtout, la présence d'ANCA sera recherchée (détection en immunofluorescence indirecte) avec deux types de fluorescence possibles : cytoplasmique diffuse (c-ANCA) ou à renforcement périnucléaire (p-ANCA). Les c-ANCA sont présents chez 50 à 90 % des patients souffrant d'une granulomatose avec polyangéite (anciennement granulomatose de Wegener). Les p-ANCA sont plus caractéristiques des glomérulonéphrites pauci-immunes (80 % des cas), de la polyangéite microscopique (50 à 75 % des patients) et du syndrome de Churg et Strauss (35-45 % des cas) où constamment sont présents un asthme et une hyperéosinophilie [21-23].

Les cryoglobulines sont des Ig sériques précipitant au froid. Trois types sont individualisées seront leur composition : cryoglobulinémies de type I (un composant monoclonal), de type II (un composant monoclonal et un composant polyclonal), de type III (deux composants polyclonaux). Parfois primitives, elles sont souvent associées à des infections (virus de l'hépatite C représentant 80 % des étiologies actuelles de cryoglobulinémies de types II et III) ou à des hémopathies lymphoïdes ou non ou plus rarement à des maladies auto-immunes.

Le purpura vasculaire est le signe cutané le plus fréquent (60 à 80 % des cas), souvent associé à un phénomène de Raynaud. Il est volontiers nécrotique pouvant s'associer à des ulcères volontiers douloureux. La biopsie, outre la vascularite leucocytoclasique, montre une nécrose fibrinoïde avec en immunofluorescence des dépôts d'Ig et de complément.

Le purpura rhumatoïde (de Schönlein-Henoch) associe un purpura vasculaire (constant), des manifestations abdominales (douleurs et hémorragies 35-70 % des cas) et une atteinte rénale qui conditionne le pronostic (20-75 % des cas). L'atteinte rénale comporte toujours une hématurie et parfois une insuffisance rénale avec ou sans syndrome néphrotique. Une atteinte articulaire est fréquente (polyarthalgies inflammatoires des grosses articulations). Le purpura vasculaire prédomine aux membres inférieurs remontant souvent sur les fesses. Il peut toucher l'abdomen et les membres supérieurs. Favorisé par l'orthostatisme, il peut récidiver pendant plusieurs semaines. L'histologie, outre la vascularite leucocytoclasique prédominant dans les veinules post-capillaires, objective des dépôts d'IgA parfois associés à du C3 dans la paroi vasculaire des vaisseaux lésés mais aussi des vaisseaux sains. Bien qu'évocateurs, ces dépôts d'IgA ne sont cependant pas spécifiques. Lorsque au moins deux des quatre critères suivants sont présents, la sensibilité diagnostique est de 87 % et la spécificité de 88 % : a) purpura palpable ; b) âge inférieur à 20 ans avant le début de la maladie ; c) douleurs abdominales diffuses ou diagnostic d'ischémie digestive incluant des diarrhées sanglantes ; d) vascularite des artérioles ou des veinules.

11

Principes diagnostiques et thérapeutiques aux urgences

La prise en charge thérapeutique est bien évidemment fonction de l'étiologie. Cependant, les poussées de purpuras vasculaires étant favorisées par l'orthostatisme, le repos à la phase initiale est toujours recommandé. La plupart des épisodes s'intégrant dans le cadre d'une vascularite d'hypersensibilité, un simple traitement symptomatique est le plus souvent recommandé associant un repos les jambes surélevées, l'éviction des facteurs potentiellement inducteurs, la non-exposition au soleil, l'absence d'utilisation de vêtements trop serrés et le recours éventuel à des antalgiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En cas de formes récidivantes ou prolongées peut se discuter le recours à la dapsone ou à la colchicine [7].

Conclusion

La constatation d'un purpura vasculaire est une situation fréquente volontiers vue dans un contexte d'urgence. Si, dans la plupart des cas, le tableau est celui d'une vascularite d'hypersensibilité d'évolution spontanément favorable dont les étiologies sont dominées par les infections ou les médicaments, il faut garder à l'esprit que certains purpuras fébriles ou non sont la première manifestation d'une urgence pouvant engager le pronostic vital ou la seule manifestation encore visible d'une vascularite systémique.

Références

1. Carlson JA, Ng BT, Chen KR (2005) Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis Am J Dermatopathol 27: 504-28
2. Lévesque, H, Marie I (1999) Purpura vasculaire et infection. J Mal Vasc 24: 177-82
3. Jennette JC, Falk RJ (1997) Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 337: 1512-23
4. Jeannette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.* (1994) Nomenclature of systemic vasculitis. Arthritis Rheum 37: 187-92
5. Guillevin L, Pagnoux C, Guilpain P (2007) Classification des vascularites systémiques. Presse Med 36: 845-53
6. Jennette JC (2011) Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). Clin Exp Immunol 164 (Suppl 1): 7-10
7. Carlson JA, Cavaliere JLF, Grant-Kels JM (2006) Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. Clin Dermatol 24: 414-29
8. Chen KR, Carlson JA (2008) Clinical approach to cutaneous vasculitis. Am J Clin Dermatol 9: 71-92

9. Carlson JA (2010) The histological assessment of cutaneous vasculitis. Histopathology 56: 3-23
10. Ekenstam E, Callen JP (1984) Cutaneous leucocytoclastic vasculitis. Clinical and laboratory features in 82 patients seen in private practive. Arch Dematol 120: 484-9
11. Jessop SP (1995) Cutaneous leucytoclastic vasculitis: a clinical and etiological study. Br J Rheumatol 34: 942-5
12. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Garia-Fuentes M, Rodiguez-Valverde V (1997) Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. Am J Med 102: 186-91
13. Gyselbrecht L, De Keyser F, Ongenae K, Naeyaert JM, Praet M, Veys EM (1996) Etiological features and underlying condition in patients with leucocytoclastic vasculitis. Clin Exp Rheumatol 14: 665-8
14. Marie I, Mikolajcz S, Benichou J, Grassi V, Lévesque H (2010) Influence of age on characteristics of cutaneous vasculitis: a series of 132 patients. Presse Med 39: e247-57
15. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J (1998) Prognostic factor in leukocytoclastic vasculitis and a clinicopathologic study of 160 patients. Arch Dermatol 134: 309-15
16. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M (1998) Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated disease and etiologic factors in 303 patients. Medicine (Baltimore) 77: 403-18
17. Ramdial PK, Naidoo DK (2009) Drug-induced cutaneous pathology. J Clin Pathol 62: 493-504
18. Gerson D, Sriganeshan V, Alexis JB (2008) Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience. J Am Acad Dermatol 59: 995-9
19. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MN, Andrejevic S, Zoric S, Bukilica M (2005) Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides Arthritis Res Ther 7: R1072–R1081
20. Kluger N, Pagnoux C, Guillevin L, Francès C, French Vasculitis Study Group (2008) Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. Br J Dermatol 159: 615-20
21. Guillevin L, Pagnoux C (2006) Principales vascularites nécrosantes. EMC (Elsevier SAS, Paris). Appareil locomoteur, 14-245-F-10,
22. Tsiveriotis K, Tsirogianni A, Pipi H, Soufleros K, Papasteriades C (2011) Antineutrophil cytoplasmic antibodies testing in a large cohort of unselected greek patients. Autoimmune Dis 2011: 626495
23. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al. (2012) Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthritis Rheum 64: 3452-62

Maladie des emboles de cholestérol

12

A. KARRAS ET C. TRIVIN

Points essentiels

- Pathologie survenant chez le sujet polyvasculaire, le plus souvent après un geste endo-vasculaire ou l'initiation d'un traitement anticoagulant.
- Les lésions cutanées sont souvent caractéristiques, avec livedo et orteils bleus, ce qui suffit parfois pour poser le diagnostic, lorsque les circonstances cliniques sont typiques.
- L'atteinte rénale est très fréquente et se caractérise par une insuffisance rénale rapidement progressive, avec hématurie et protéinurie de faible débit.
- Une hyperéosinophilie et un syndrome inflammatoire sont fréquents, mais il n'existe pas d'anomalie biologique caractéristique.
- Le traitement repose sur l'éviction du facteur déclenchant, les statines, l'optimisation des chiffres tensionnels, la prise en charge spécifique de l'insuffisance rénale et de la dénutrition. Le rôle bénéfique de la corticothérapie reste encore à démontrer.

Introduction

La maladie des emboles de cholestérol (MEC) est une maladie athéro-embolique systémique, pouvant compliquer la maladie athéromateuse dans ses formes les plus sévères. Elle peut atteindre plusieurs organes, tels que le rein, le système nerveux central, l'œil, l'appareil digestif ou la peau, et met souvent en jeu le pronostic vital. Son diagnostic est difficile et souvent trop tardif, car le tableau clinique est hétérogène et les cliniciens sont peu sensibilisés à ce problème.

A. Karras (✉) et C. Trivin, Service de néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou – AP-HP, 75015 Paris – e-mail : alexandre.karras@egp.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

12

Physiopathologie

L'athérosclérose est une condition nécessaire au développement de la maladie des emboles de cholestérol. Il s'agit d'une pathologie artérielle favorisée par les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques (âge, sexe masculin, tabagisme, diabète, hypertension, obésité, dyslipidémie, sédentarité) et caractérisée par la constitution d'une plaque d'athérome dans l'intima artérielle des vaisseaux de gros et moyen calibre (aorte, carotides, artères mésentériques, coronaires, artères des membres inférieurs). Cette plaque est formée dans l'espace sous-endothélial par l'accumulation de lipoprotéines athérogènes (LDL, IDL, VLDL), notamment lorsque la concentration plasmatique de ces dernières est élevée ou qu'il existe une dysfonction endothéliale, provoquée par de facteurs tels l'hypertension artérielle, le diabète ou le tabagisme. La formation de la plaque dépend également de facteurs hémodynamiques locaux (turbulences, forces de cisaillement, pressions locales), expliquant le fait que les plaques apparaissent sur des sites particuliers tels les bifurcations et les courbures artérielles. Les lipoprotéines piégées dans la paroi artérielle vont s'oxyder, conduisant à l'initiation d'une réaction inflammatoire locale [1] et à l'accumulation de cellules spumeuses, qui sont des cellules macrophagiques gorgées de cholestérol et évoluant vers l'apoptose. Des facteurs chimiotactiques vont par la suite induire la migration, à partir de la média, de cellules musculaires lisses qui envahissent l'intima et prolifèrent, encapsulant progressivement le cœur de la plaque (formé de lipides, de cellules spumeuses et de cellules nécrosées) et formant une chape fibreuse. En fonction de l'importance de cette chape fibreuse et de la réaction inflammatoire locale, on distingue les plaques stables, dont l'évolution se fait vers l'oblitération progressive de la lumière vasculaire, et les plaques instables, dont le risque majeur est la rupture brutale.

La maladie des emboles de cholestérol est à différencier de la maladie thrombo-embolique artérielle. La maladie thrombo-embolique peut certes compliquer une cardiopathie emboligène ou un trouble de la coagulation, mais survient le plus souvent sur un terrain athéromateux. Lorsque une plaque instable se rompt, le sang se retrouve au contact des éléments thrombogènes du noyau lipidique, aboutissant à une activation plaquettaire et à la formation d'un thrombus qui va soit obstruer brutalement l'artère, soit se détacher de la paroi, provoquant une embolie artérielle dans le territoire en aval. Le thrombus fibrino-cruorique que l'on observe dans la maladie thrombo-embolique est souvent de grande taille, composé essentiellement de fibrine et d'éléments figurés du sang, telles que les plaquettes. *A contrario*, les emboles de cristaux de cholestérol sont de plus petite taille et contiennent surtout les éléments constituants

de la plaque d'athérome, avec des cellules spumeuses, des débris cellulaires et des amas de lipides.

Une fois que les emboles ont été libérés dans la circulation, ils vont se loger dans des artères de petit calibre (150-200 mm de diamètre), provoquant une angéite microcristalline, avec recrutement *in situ* de cellules inflammatoires. Cette inflammation locale, faite initialement de polynucléaires et d'éosinophiles puis de cellules macrophagiques, peut évoluer vers la formation de cellules multinucléées et de réels granulomes. Dans un second temps, un thrombus peut se former localement, avec prolifération endothéliale et fibrose intimale, conduisant à une oblitération artériolaire et une ischémie d'aval. *In vivo*, comme *in vitro*, une activation du complément est souvent observée au contact des emboles de cholestérol, entraînant le recrutement des cellules multinucléées par le C5a (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) et l'initiation d'une inflammation de type Th2. Comme les cristaux ne peuvent être dissous, ni être phagocytés par les macrophages, ils demeurent présents au sein de ce thrombus, signant l'origine athéro-thrombotique du processus.

Circonstances favorisantes

La maladie des emboles de cholestérol peut être spontanée, chez le patient polyvasculaire [2], mais le plus souvent on va retrouver une cause iatrogène dans le déclenchement de ce processus [3, 4]. Dans les séries les plus récentes [5, 6], on note un acte médical ou chirurgical dans 60 à 90 % des cas, dans les jours ou semaines précédant l'initiation de la maladie. Il peut s'agir d'une chirurgie vasculaire (résection d'anévrysme de l'aorte, pontage, endartériectomie), mais le plus souvent la MEC va faire suite à un acte radiologique artériel invasif, tel qu'une artériographie, une coronarographie, une angioplastie percutanée transluminale, avec ou sans pose d'endoprothèse. Dans ces deux cas de figures, la rupture est favorisée par le traumatisme mécanique de la plaque d'athérome, soit lors de l'abord direct de l'artère (incision, cannulation, clampage), soit lors de la montée d'un guide ou d'un cathéter endoluminal.

Classiquement, la présence d'un traitement anticoagulant (ou thrombolytique) est également associée à la survenue d'emboles de cholestérol. Il peut s'agir de traitement injectables (héparine, HBPM) ou oraux (AVK), le plus souvent prescrits parallèlement au geste chirurgical ou endo-vasculaire, à doses curatives ou préventives. Cependant, en l'absence de procédure vasculaire, le seul traitement anticoagulant n'est retrouvé que dans moins de 10 % des

maladies des emboles de cholestérol. Le mécanisme par lequel les traitements anticoagulants contribuent à cette pathologie n'est pas clair, mais on connaît aujourd'hui le rôle stabilisateur du système de la coagulation sur la plaque d'athérome [7].

Les circonstances favorisantes de la MEC, dans les principales séries publiées sont résumées dans le tableau I.

Tableau I – Facteurs déclenchants de la maladie des emboles de cholestérol dans les principales séries publiées.

	n	Spontané	Iatrogène			
			total	angiographie	chirurgie CV	anticoagulant
Fine	221	69 %	31 %	18 %	9 %	14 %
Lye	129	40 %	60 %	43 %	5 %	13 %
Thadhani	52	0 %	100 %	96 %	41 %	37 %
Belenfant	67	4 %	96 %	85 %	36 %	76 %
Scolari	354	24 %	76 %	81 %	25 %	40 %

CV : cardio-vasculaire.

Épidémiologie

La MEC survient essentiellement chez des patients de sexe masculin (sex-ratio 6:1), le plus souvent après l'âge de 60 ans. Ces patients présentent de multiples facteurs de risque cardio-vasculaires et une athérosclérose sévère, la plus souvent symptomatique. L'incidence n'est pas connue dans la population générale et les quelques rares données épidémiologiques dont on dispose portent sur des populations bien ciblées. Ainsi, le pourcentage de patients présentant une MEC dans les semaines suivant une coronarographie est d'environ 1 % [8], soit environ 20 nouveaux cas pour 1 000 années-procédures. Dans les séries néphrologiques, l'incidence est plus importante, avec 3 % des admissions en néphrologie liées à une MEC dans une série rétrospective [5], et surtout une prévalence de 30 % sur les séries autopsiques de patients décédés après une artériographie ou une chirurgie aortique [9]. L'augmentation des gestes invasifs et l'emploi de plus en plus fréquent d'anticoagulants dans des populations âgées pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence de la MEC, constatée en pratique clinique ces 20 dernières années.

Clinique

Les manifestations cliniques résultent de la migration des emboles de cholestérol et des phénomènes ischémiques et inflammatoires qu'ils engendrent dans les territoires tissulaires intéressés par l'occlusion artériolaire. La présentation dépend de la localisation et de la taille de la plaque emboligène, des territoires atteints, de l'intensité et de la récurrence du processus embolique, de la maladie athéromateuse préexistante. Les plaques de l'aorte ascendante et de la crosse aortique vont ainsi préférentiellement emboliser le territoire cérébral et les artères rétiniennes, alors que les lésions artérielles de l'aorte descendante vont emboliser les artères rénales, mésentériques ainsi que les artères des membres inférieurs. Il existe des formes mineures, infracliniques ou peu sévères de la maladie, dont le diagnostic est souvent difficile. Les formes massives et fulminantes de la MEC peuvent aboutir à une atteinte multiviscérale, dont la mortalité est importante.

Signes généraux

Une altération de l'état général, avec anorexie et amaigrissement est souvent au premier plan, parfois associée à un syndrome fébrile, mais aussi à des arthralgies ou des myalgies. Ces signes précèdent parfois l'apparition des signes ischémiques et seul le contexte clinique peut initialement guider le diagnostic.

Signes cutanés

Il s'agit de l'anomalie clinique la plus fréquente, présente dans 30 à 90 % des cas selon les séries. On note surtout un livedo reticularis qui atteint les membres inférieurs, l'abdomen ou les fesses. L'autre lésion caractéristique est la présence d'orteils bleus ou pourpres (fig. 1), froids et douloureux, pouvant évoluer vers



Fig. 1 – Lésions caractéristiques au niveau des pieds : orteils violacés (a) ou petite lésion nécrotique distale (b).

la nécrose, voire la gangrène. Ces lésions sont plus nettement visibles lorsque le patient est en position debout. Les autres lésions cutanées parfois observées sont un purpura nécrotique ou des ulcères chroniques. De façon importante, l'examen clinique objective souvent la présence des pouls distaux, permettant d'écarter un diagnostic d'ischémie aiguë de jambe (qui intéresse habituellement un territoire irrigué par une artère de plus gros calibre).

Signes rénaux

L'atteinte rénale est détectée chez 50 à 75 % des patients ayant une MEC systémique. Elle peut prendre la forme d'une insuffisance rénale d'évolution chronique, lentement progressive. Néanmoins, le tableau le plus fréquent est celui d'une insuffisance rénale aiguë ou subaiguë, s'aggravant en quelques jours ou semaines. Elle associe une hypertension souvent sévère, *de novo* ou accélérée, une protéinurie le plus souvent de faible débit, une hématurie microscopique retrouvée dans 80 % des cas. La dialyse est nécessaire chez environ 30 à 60 % des patients. La biopsie rénale, non systématiquement proposée lorsque le tableau est typique, permet de confirmer le diagnostic, en montrant la présence d'emboles intravasculaires contenant des cristaux de cholestérol (fig. 2), avec une réaction inflammatoire, souvent granulomateuse autour de l'artériole oblitérée. Les lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles qui sont parfois observées résultent de l'ischémie tissulaire provoquée par l'occlusion artériolaire. Le délai moyen entre le geste endo-vasculaire et l'initiation de la MEC est souvent de plus de 8 jours et pouvant atteindre plusieurs semaines [9]. Ceci permet souvent de différencier une MEC d'une simple nécrose tubulaire aiguë secondaire à une injection de produit de contraste iodé, circonstance dans laquelle la dégradation de la fonction rénale est plus rapide, dans un délai habituellement inférieur à 48 heures.

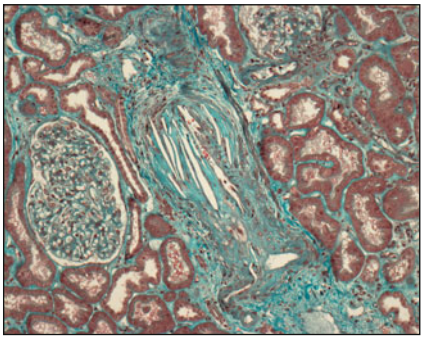


Fig. 2 – Biopsie rénale montrant la présence de multiples emboles de cholestérol au sein d'un thrombus intra-artériolaire.

Signes digestifs

L'atteinte digestive est fréquente et souvent sévère, touchant 18 à 40 % des patients [3, 4]. Le tube digestif est la cible principale, mais des rares cas d'atteinte pancréatique, splénique, vésiculaire ou hépatique sont décrits. Elle peut se manifester par des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un syndrome occlusif ou surtout une hémorragie digestive, révélant une ischémie mésentérique. Les examens radiologiques réalisés avec injection de produit de contraste ne montrent pas toujours de segment intestinal infarci car les territoires atteints sont le plus souvent de petite taille. En revanche, les examens endoscopiques révèlent un purpura, des érosions ou ulcérations de la muqueuse digestive, des sténoses d'origine ischémique. Les biopsies endoscopiques de la muqueuse digestive confirment parfois le diagnostic en montrant des lésions ischémiques et parfois des emboles de cholestérol dans les artérioles digestives. La présence d'une atteinte digestive est très péjorative en ce qui concerne le pronostic vital du patient [10].

Signes neurologiques

L'incidence de l'atteinte du système nerveux central varie entre 4 et 23 % dans les principales séries publiées. Il s'agit essentiellement d'épisodes ischémiques cérébraux, transitoires ou constitués, dans différents territoires, responsables d'un déficit moteur ou sensitif, voire d'un syndrome confusionnel ou d'un déclin cognitif rapide [11]. Une amaurose ou une amputation partielle du champ visuel peuvent également révéler la MEC, par le biais d'une atteinte de l'artère rétinienne. L'examen du fond d'œil révèle ainsi des plaques orange pathognomoniques sur la rétine, au sein des artères rétiniennes, dans 10 à 25 % des cas [4-6, 12].

Atteinte cardiaque

Rare et uniquement en cas de plaque emboligène située sur la partie proximale de la crosse aortique, elle peut se manifester par un syndrome coronarien aigu, voire un infarctus myocardique ou une mort subite [13]. La décompensation respiratoire rencontrée au cours de la MEC est habituellement en rapport avec un œdème aigu pulmonaire, secondaire à une poussée tensionnelle ou une rétention hydrosodée liée à l'atteinte rénale.

12

Examens paracliniques (tableaux II, III et IV)

Les signes biologiques associés à la MEC sont peu spécifiques. On note essentiellement :

– un syndrome inflammatoire biologique, avec élévation de la CRP et du fibrinogène ;
– une hyperéosinophilie (> 500/mm^3), fréquente mais non constante, notée dans 60 à 80 % des cas selon les séries [3, 5, 14, 15] ;
– une anémie, de mécanisme souvent mixte (inflammatoire, hémorragique ou liée à la dysfonction rénale) ;
– des signes urinaires (protéinurie, hématurie) et une élévation de la créatinine sont observés en cas d'atteinte rénale ;
– une hypocomplémentémie est rapportée par certains auteurs, retrouvée dans 20 à 39 % des cas selon les séries [3] ;
– une élévation des CPK, des transaminases et des LDH peut parfois être observée, notamment en cas d'ischémie rénale ou digestive étendue.

Tableau II – Examens paracliniques dans la maladie des emboles de cholestérol.

Examens paracliniques
Biologie : – Numération formule plaquettes – CRP, fibrinogène – Créatininémie, protéinurie (ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon), ECBU – Transaminases, CPK, LDH, Lipase – Bilan immunologique : C3, C4, CH50, cryoglobuline, facteur rhumatoïde, ANCA – Bilan infectieux : hémocultures
Imagerie : – Fond d'œil – Échographie rénale avec Doppler si insuffisance rénale – Imagerie de l'aorte abdominale et thoracique, sans injection d'iode : échographie Doppler, angio-IRM, échographie transœsophagienne si nécessaire – Si absence d'insuffisance rénale : angioscanner abdominopelvien, pour recherche de plaques athéromateuses aortiques et identification de territoires ischémiques – Selon les symptômes : IRM cérébrale, échographie cardiaque, Doppler artériel des membres inférieurs

ANCA : anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile ; CPK : créatine phospho-kinase ; CRP : C-réactive protéine ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; IRM : résonnance magnétique nucléaire ; LDH : lactico-déshydrogénase.

Plusieurs examens morphologiques peuvent être demandés pour confirmer le diagnostic, identifier le siège de la plaque emboligène, évaluer les territoires ischémiques et éliminer les diagnostics différentiels.

– L'examen ophtalmologique avec réalisation d'un fond d'œil permet de visualiser des emboles dans le territoire rétinien.
– L'imagerie non invasive de l'aorte permet de rechercher les plaques instables d'athérome. Les examens tels que l'écho-Doppler ou l'angio-IRM seront à privilégier pour éviter autant que possible les injections de produit de contraste iodé, qui peuvent majorer une éventuellement insuffisance rénale.
– Un scanner injecté abdomino-pelvien est parfois nécessaire pour éliminer un infarctus mésentérique ou rénal. Ces examens iodés sont néanmoins à éviter autant que possible ; s'ils s'avèrent indispensables, ils doivent être réalisés après hydratation préalable du patient.
– Une imagerie cérébrale (IRM de préférence) est à demander en cas de symptomatologie neurologique.
– Une échographie cardiaque transthoracique ou transœsophagienne est nécessaire pour éliminer une cardiopathie emboligène et parfois préciser l'état de l'aorte ascendante et la fonction systolique du ventricule gauche, voire pour éliminer une endocardite infectieuse lorsqu'il existe un doute diagnostique.
– Une échographie rénale, si possible avec réalisation d'un Doppler des artères rénales, est nécessaire en cas d'insuffisance rénale aiguë, pour éliminer un obstacle sur les voies urinaires et vérifier l'absence de thrombose artérielle rénale.
– Un écho-Doppler artériel des membres inférieurs doit être demandé en cas de doute quant à une ischémie étendue de la jambe, tout en sachant que, dans un contexte de MEC, une angioplastie artérielle sera à discuter en fonction du rapport bénéfice/risque.

Diagnostic positif

La confirmation du diagnostic de MEC ne nécessite pas impérativement la réalisation d'une biopsie tissulaire. On peut ainsi se passer d'une preuve histologique lorsque le patient présente la triade classique, comportant les trois critères établis par Mayo et Schwartz [12] :

1. Exposition à un facteur déclenchant (geste endo-vasculaire, traitement anticoagulant).
2. Insuffisance rénale aiguë (élévation de la créatinine de plus de 50 %).
3. Présence de signes cutanés typiques ou d'emboles de cholestérol au fond d'œil.

La biopsie, cutanée ou rénale dans la plupart des cas, sera préconisée en cas d'absence de facteur déclenchant ou en cas d'insuffisance rénale lentement progressive.
Les principaux diagnostics différentiels sont :

– les vascularites nécrosantes, évoquées devant le tableau cutané et néphrologique (insuffisance rénale rapidement progressive avec protéinurie et hématurie), et notamment les cryoglobulinémies qui s'accompagnent également volontiers d'une poussée tensionnelle sévère. Le bilan immunologique (dosage du complément, recherche de cryoglobuline et de facteur rhumatoïde, recherche d'ANCA), ainsi que la biopsie rénale permettent de différentier ces pathologies de la MEC ;
– l'endocardite infectieuse, souvent évoquée devant la coexistence d'une insuffisance rénale aiguë avec profil vasculaire ou glomérulaire, de lésions cutanées distales, d'un syndrome inflammatoire biologique. Les hémocultures positives et la constatation de lésions valvulaires sur l'échographie cardiaque permettent de confirmer le diagnostic d'endocardite ;
– les néphropathies tubulo-interstitielles iatrogènes, secondaires à des injections de produits de contraste iodés ou à une néphropathie immuno-allergique médicamenteuse. Dans le premier cas, le délai entre le geste endo-vasculaire et l'aggravation de la fonction rénale est souvent plus court que dans la MEC ; dans le deuxième, il existe certes une hyperéosinophilie, comme dans la MEC, mais les lésions cutanées sont plutôt de type urticarien et on ne retrouve pas d'atteinte digestive ou neurologique associée ;
– la maladie thrombo-embolique artérielle aiguë : la présence d'une cardiopathie emboligène peut s'accompagner de la survenue, contemporaine ou successive, de plusieurs infarctus constitués, liés à la migration d'emboles fibrino-cruoriques de grande taille touchant divers organes, comme le rein, le tube digestif, les membres inférieurs ou le cerveau. Il existe assez rarement une insuffisance rénale (sauf si les emboles sont bilatéraux), on ne note pas d'hyperéosinophilie. L'imagerie retrouve des territoires ischémiques de grande taille, au niveau mésentérique, rénal ou cérébral (contrairement à ce que l'on constate dans la MEC).

Traitement

La prise en charge thérapeutique de la MEC n'a jamais fait l'objet d'une étude randomisée ou contrôlée. Elle repose aujourd'hui essentiellement sur des mesures préventives, cherchant à limiter

l'extension de la maladie athéro-embolique, et des mesures symptomatiques, dont le but est de faire face aux conséquences de l'ischémie tissulaire. Les principes du traitement (tableau III) sont donc essentiellement les suivants.

– Élimination des facteurs déclenchants : arrêt des anticoagulants lorsque cela est possible, évitement des procédures radiologiques endo-vasculaires et des gestes de chirurgie vasculaire en dehors de l'urgence vitale.

– Contrôle strict de l'hypertension artérielle, en privilégiant les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, tels les IEC ou les ARA2, qui peuvent également avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement rénal et cardiaque.

– Stabilisation de la plaque athéromateuse par la prescription de fortes doses de statines [16], qui modifient le contenu de la plaque d'athérome et diminuent également la réaction inflammatoire locale.

– Un support nutritionnel (supplémentation entérale ou parentérale) est indispensable dans les cas qui s'accompagnent d'atteinte digestive sévère et d'une altération de l'état général [5].

– La place des corticoïdes est plus débattue dans cette indication. Des effets favorables d'une corticothérapie ont été rapportés dans des petites séries [5, 17-19], souvent à de petites doses ne dépassant pas 0,3 mg/kg/j de prednisone. Dans la série non randomisée de Boero [19], comportant 17 patients, la mortalité à 3 mois des patients sous corticoïdes est à 14 %, versus 70 % pour les patients sans corticoïdes. Dans d'autres séries, comme celle de Scolari [15], l'utilisation de corticoïdes n'améliorait pas le pronostic vital ou rénal des patients. En attendant les résultats d'un essai prospectif actuellement en cours, la plupart des équipes proposent une corticothérapie à faibles doses, dans les formes systémiques de MEC qui s'accompagnent d'une altération de l'état général, d'une insuffisance rénale aigue ou d'un syndrome inflammatoire majeur.

– La prise en charge spécifique de l'insuffisance cardiaque, s'appuyant sur la déplétion hydrosodée grâce aux diurétiques ou à l'ultrafiltration.

– La prise en charge de l'insuffisance rénale, par la dialyse, lorsque les paramètres métaboliques ou la surcharge hydrosodée l'imposent. La technique de dialyse la plus adaptée reste à définir et certains auteurs ont proposé [20] la dialyse péritonéale dans ce contexte ; l'hémodialyse est néanmoins la technique la plus souvent employée, tout en évitant au maximum l'utilisation d'un traitement anticoagulant pendant l'épuration extrarénale [5].

Tableau III – Prise en charge thérapeutique de la maladie des emboles de cholestérol.

Principes thérapeutiques
– Arrêt des anticoagulants si possible – Éviction de toute procédure endo-vasculaire non vitale – Traitement anti-hypertenseur efficace comportant un bloqueur du SRA (IEC ou ARA2), avec des cibles < 130/80 mmHg – Initiation d'un traitement par Statine à fortes doses (ex. Atorvastatine 80 mg/j) – Traitement symptomatique de l'insuffisance rénale (traitement des troubles hydro-électrolytiques et acido-basiques, hémodialyse si besoin) – Traitement de la surcharge hydrosodée (diurétiques, ultrafiltration) – Traitement et prévention de la dénutrition (nutrition entérale ou parentérale) – Traitement antalgique adapté à la fonction rénale – Corticoïdes systémiques à 0,5 mg/kg/j dans les formes sévères ou évolutives, à doses progressivement décroissantes, pour une durée de quelques semaines.

Évolution

Le pronostic de la MEC systémique est extrêmement sévère. Le taux de mortalité à 1 an était estimé entre 60 et 80 % dans les séries historiques [2, 3]. Les principales causes de mortalité sont cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque, ischémie mésentérique, accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë des membres inférieurs). Une prise en charge thérapeutique spécifique permet néanmoins de réduire significativement cette mortalité (tableau IV), estimée respectivement à 13 et 17 % dans les séries récentes de Belenfant [5] et Scolari [15]. Dans ces deux publications, les auteurs proposent une élimination des traitements anticoagulants et des gestes endo-vasculaires, une optimisation des traitements antihypertenseurs, une prise en charge nutritionnelle et une épuration extrarénale adaptée. Dans l'étude prospective de Scolari, les facteurs indépendants de mauvais pronostic qui ont été identifiés sont l'âge, le diabète sucré, l'insuffisance cardiaque, le niveau de fonction rénale, l'atteinte digestive sévère, l'absence de traitement antérieur par statine.

Pour les patients qui survivent, la principale cause de morbidité reste l'insuffisance rénale. La dialyse est nécessaire dans 28 à 61 % des cas de MEC systémique, lors de l'évolution la maladie. La récupération d'une fonction rénale utile est inconstante [2-5, 15, 21], obtenue seulement dans 21 à 39 % des cas (tableau IV), et parfois tardive, jusqu'à plusieurs mois après l'initiation de l'épuration extrarénale. Les facteurs prédictifs de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale sont la dysfonction rénale préexistante, une artériopathie des membres inférieurs, une hypertension artérielle sévère [6]. Il a été également suggéré que l'utilisation d'une statine réduit le risque d'évolution vers la dialyse chronique.

Tableau IV – Pronostic de la maladie des emboles de cholestérol dans les principales séries publiées.

	n	Mortalité à 1 an	Pronostic rénal	
			Nécessité de dialyse	Récupération rénale
Fine	221	81 %	62 (28 %)	13 (21 %)
Lye	129	64 %	52 (40 %)	13 (26 %)
Thadhani	52	87 %	23 (44 %)	7 (32 %)
Belenfant	67	13 %	41 (61 %)	16 (39 %)
Scolari	354	17 %	11 (33 %)	33 (28 %)
Theriault	43	33 %	43 (100 %)	12 (28 %)

Conclusion

La maladie des emboles de cholestérol est une affection systémique sévère, dont l'incidence est probablement sous-estimée, touchant le patient présentant de multiples facteurs de risque cardio-vasculaire et une maladie athéromateuse constituée. Il s'agit souvent d'une pathologie iatrogène, déclenchée par des interventions vasculaires, radiologiques ou chirurgicales, ou les traitements anticoagulants. Le pronostic demeure sombre et le traitement mal codifié, en l'absence d'essai thérapeutique disponible. L'éviction des facteurs déclenchants, la prise en charge médicamenteuse précoce de l'hypertension et de la dyslipidémie, le traitement de l'insuffisance rénale et la lutte contre la dénutrition peuvent néanmoins transformer le pronostic de ces patients, tant sur le plan vital que fonctionnel.

Références

1. Hansson GK (2005) Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 352: 1685-95
2. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V (1987) Cholesterol crystal emboleization: a review of 221 cases in the English literature. Angiology 38: 769-84
3. Lye WC, Cheah JS, Sinniah R (1993) Renal cholesterol emboleic disease. Case report and review of the literature. Am J Nephrol 13: 489-93
4. Thadhani RI, Camargo CA Jr., Xavier RJ, Fang LS, Bazari H (1995) Atheroemboleic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. Medicine (Baltimore) 74: 350-8
5. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C (1999) Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal emboleism. Am J Kidney Dis 33: 840-50

6. Scolari F, Ravani P, Pola A *et al.* (2003) Predictors of renal and patient outcomes in atheroemboleic renal disease: a prospective study. J Am Soc Nephrol 14: 1584-90
7. Borissoff JI, Spronk HM, Ten Cate H (2011). The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. N Engl J Med 364: 1746-60
8. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A, Cholesterol Emboleism Study I (2003) The incidence and risk factors of cholesterol emboleization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. J Am Coll Cardiol 42: 211-6
9. Scolari F, Ravani P (2010) Atheroemboleic renal disease. Lancet 375: 1650-60
10. Moolenaar W, Lamers CB (1996) Cholesterol crystal emboleisation to the alimentary tract. Gut 38: 196-200
11. Rapp JH, Pan XM, Neumann M, Hong M, Hollenbeck K, Liu J (2008) Microembolei composed of cholesterol crystals disrupt the blood-brain barrier and reduce cognition. Stroke 39: 2354-61
12. Mayo RR, Swartz RD (1996) Redefining the incidence of clinically detectable atheroemboleism. Am J Med 100: 524-9
13. Teja K, Crampton RS (1985) Intramural coronary arteritis from cholesterol embolei: a rare cause of unstable angina preceding sudden death. Am Heart J 110: 168-70
14. Kasinath BS, Lewis EJ (1987) Eosinophilia as a clue to the diagnosis of atheroemboleic renal disease. Arch Intern Med 147: 1384-5
15. Scolari F, Ravani P, Gaggi R *et al.* (2007) The challenge of diagnosing atheroemboleic renal disease: clinical features and prognostic factors. Circulation 116: 298-304
16. Woolfson RG, Lachmann H (1998) Improvement in renal cholesterol embolei syndrome after simvastatin. Lancet 351: 1331-2
17. Mann SJ, Sos TA (2001) Treatment of atheroemboleization with corticosteroids. Am J Hypertens 14: 831-4
18. Nakayama M, Nagata M, Hirano T *et al.* (2006) Low-dose prednisolone ameliorates acute renal failure caused by cholesterol crystal emboleism. Clin Nephrol 66: 232-9
19. Boero R, Pignataro A, Rollino C, Quarello F (2000) Do corticosteroids improve survival in acute renal failure due to cholesterol atheroemboleism? Nephrol Dial Transplant 15: 441
20. Siemons L, van den Heuvel P, Parizel G, Buyssens N, De Broe ME, Cuykens JJ (1987) Peritoneal dialysis in acute renal failure due to cholesterol emboleization: two cases of recovery of renal function and extended survival. Clin Nephrol 28: 205-8
21. Theriault J, Agharazzi M, Dumont M, Pichette V, Ouimet D, Leblanc M (2003) Atheroemboleic renal failure requiring dialysis: potential for renal recovery? A review of 43 cases. Nephron Clin Pract 94: c11-8

Hémorragie intra-alvéolaire et syndrome pneumo-rénal

13

C. MAYAUD, A. PARROT, M. FARTOUKH ET J. CADRANEL

Points essentiels

- Il est rare qu'un patient se présente aux urgences avec une hémorragie intra-alvéolaire diffuse (HIA).
- Quand c'est le cas, l'urgentiste doit reconnaître l'HIA car le pronostic vital est engagé.
- Si l'HIA est reconnue, l'urgentiste doit lancer le plus rapidement possible la démarche diagnostique visant à trancher entre origine immune ou non immune, car l'attitude thérapeutique en est différente, voire antinomique.
- Dans la mesure où tout patient se présentant aux urgences avec une HIA peut s'aggraver rapidement, justifiant le recours à des méthodes de suppléance respiratoire, rénale ou hémodynamique, l'urgentiste doit transférer le plus rapidement possible ce patient dans une unité disposant de moyens de suppléance de la ou des défaillance(s) viscérale(s) possible(s), et associée à un centre expert (dit de référence ou de compétence).
- Indépendamment du traitement symptomatique, un traitement étiologique s'impose également en urgence. En cas d'étiologie immune, la décision doit être pluridisciplinaire, incluant un ou plusieurs médecin(s) d'un centre de référence ou de compétence, car elle peut déboucher sur un premier bolus de corticoïdes si existent des signes de gravité immédiate et si la probabilité étiologique immune est très élevée.

Introduction

L'éventualité d'une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) entrainant la venue aux urgences d'un adulte non immunodéprimé est rare. Elle doit néanmoins être connue dans la mesure où l'HIA engage alors le pronostic vital et justifie dès le passage aux urgences une prise en charge adaptée à sa gravité et à son mécanisme présumé : immun ou non immun.

C. Mayaud (✉), A. Parrot, M. Fartoukh et J. Cadranel, Centre de pneumologie et de réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, AP-HP et Université Pierre et Marie Curie 75020 Paris – e-mail : charles.mayaud@tnn.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

De ce fait, l'HIA hypoxémiante constitue pour l'urgentiste un défi majeur à aborder en quatre étapes :

1. reconnaître l'HIA ;
2. avoir en mémoire les principales causes d'HIA et leurs fréquences respectives ;
3. collecter aux urgences les éléments cliniques, radiologiques et biologiques discriminants en faveur d'une étiologie, immune ou non immune ;
4. adopter aux urgences la prise en charge la plus adaptée en fonction des probabilités étiologiques.

Reconnaître l'hémorragie intra-alvéolaire

Diagnostic

Théoriquement le diagnostic est aisé [1, 2].
Le tableau radio-clinique de survenue rapide associe aux urgences : hémoptysie, dyspnée, opacités alvéolaires bilatérales diffuses ou multifocales, anémie et hypoxémie.
En fait, le tableau clinique peut être atypique ou incomplet. L'insuffisance respiratoire peut s'être installée sur plusieurs semaines (épisodes antérieurs itératifs d'hémoptysie spontanément résolutifs) ou au contraire très brutalement (absence d'hémoptysie, absence d'anémie, opacités radiologiques encore unilatérales ou pseudo-pneumoniques à un stade très précoce).

Diagnostic différentiel

En pratique, le diagnostic différentiel concerne certaines hémoptysies graves d'origine bronchique et certains syndromes de détresse respiratoire aiguë [1, 2].
Dans l'immense majorité des cas, tout oppose l'HIA diffuse et l'hémoptysie grave d'origine bronchique. Sur le plan physiopathologique, l'HIA correspond à un saignement diffus en provenance de la microcirculation de l'acinus pulmonaire, les lésions initiales pouvant toucher chacune des structures de la cloison alvéolo-capillaire. *A contrario*, l'hémoptysie d'origine bronchique traduit un saignement intrabronchique localisé résultant d'une hypervascularisation artérielle systémique (HVS), bronchique ou non bronchique, et plus rarement d'une lésion des artères pulmonaires.
Sur le plan clinique, radiologique et endoscopique, nombre de signes permettent la distinction (tableau I). Exceptionnellement,

un saignement intrabronchique massif peut en imposer pour une HIA s'il est cause d'une inondation bronchique, puis alvéolaire diffuse, surtout si le malade a dû être intubé et ventilé avant toute endoscopie bronchique.
De même, au sein des syndromes de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA), l'HIA se distingue habituellement par une donnée négative (absence de cause habituelle de SDRA) et/ou une donnée positive (existence d'une hémoptysie tout à fait inhabituelle au cours d'un SDRA, d'autant plus évocatrice qu'elle s'accompagne d'anémie).

Tableau I – Éléments distinctifs aux urgences entre hémorragie intra-alvéolaire et hémoptysie grave d'origine bronchique.

	Hémorragie intra-alvéolaire	**Hémoptysie grave d'origine bronchique**
Insuffisance respiratoire aiguë	Très fréquente	Rare (sauf si inondation bronchique)
Séquelles de maladie respiratoire	Absentes	Fréquentes
Signes cliniques extrapulmonaires	Très fréquents	Absents
Radiographie thoracique	Opacités diffuses	Opacité absente ou localisée (lésion causale ± hémorragie périlésionnelle)
Tomodensitométrie thoracique	Verre dépoli ; condensations alvéolaires ; diffus	Lésion causale ; verre dépoli périlésionnel ; localisé
Angio-TDM	Pas de lésion vasculaire	Lésion vasculaire (hypervascularisation artérielle bronchique, lésion artérielle pulmonaire, saignement intrabronchique)
Endoscopie bronchique	Saignement diffus se renouvelant de manière diffuse	Saignement localisé se renouvelant de manière localisée ; lésion causale si bronchique

13

Doute diagnostique

En cas de doute diagnostique, l'hémoptysie pouvant manquer dans un tiers des cas, trois ordres de données peuvent aider au diagnostic d'HIA :

– *des données cliniques* = antécédents, circonstances de survenue et signes extrapulmonaires évocateurs d'une HIA et non d'une hémorragie intrabronchique ou d'un SDRA « usuel » ;

– *des données d'imagerie thoracique* = sur le cliché radiologique standard : opacités en verre dépoli ou alvéolaires bilatérales, diffuses ou multifocales, prédominantes dans les zones centrales du poumon mais épargnant les apex et les angles costo-phréniques (aspect d'œdème pulmonaire cardiogénique sans cardiomégalie ni épanchement pleural) [3]. En tomodensimétrie du thorax = opacités en verre dépoli centrolobulaires non déclives évoluant vers des condensations alvéolaires bilatérales épargnant la corticale du poumon [4] ; absence de lésion d'allure séquellaire source potentielle d'HVS ; si un angio-TDM multidétecteur (ou angio-TDM volumique) thoracique est réalisé = absence d'hypertrophie des artères bronchiques ou non bronchiques témoignant d'une HVS, ou de lésion de l'artère pulmonaire ;

– *des données d'endoscopie bronchique* = à l'examen macroscopique, absence de lésion endobronchique hémorragique, constatation d'un saignement diffus ; au lavage broncho-alvéolaire = liquide macroscopiquement hémorragique ± hémosidérose traduite par plus de 20 % de sidérophages et un score de GOLDE de 100 si le début de l'HIA date de 36 à 72 heures [5]. Au cours de l'examen, caractère diffus et non localisé d'une éventuelle récidive de l'hémorragie.

Avoir en mémoire les causes d'HIA et leurs fréquences respectives

Sur un plan analytique

Sur le plan analytique, les causes d'HIA sont multiples. Schématiquement, elles peuvent être classées en causes immunes et non immunes (tableau II).

HIA d'origine immune

Elles font régulièrement l'objet de mises au point actualisées [6-9].

Vascularites systémiques

Elles en sont la cause la plus fréquente.

L'HIA y est associée à des signes extrapulmonaires.

Tableau II – Principales causes d'hémorragies intra-alvéolaires (HIA).

I. HIA de mécanisme immun
1. Les vascularites systémiques – **la polyangéite microscopique** – **la maladie de Wegener** – la capillarite pulmonaire pauci-immune – la maladie de Churg et Strauss – le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein – la cryoglobulinémie mixte liée au VHC – la périartérite noueuse liée au VHB – la maladie de Behçet
2. La maladie à anticorps anti-membrane basale
3. Les connectivites – **le lupus érythémateux disséminé** – la polyarthrite rhumatoïde – le syndrome de connectivité mixte – la polymyosite – la sclérodermie
4. Les glomérulonéphrites – la glomérulonéphrite à IgA – la glomérulonéphrite à immuno-complexes
5. Les autres causes – la maladie cœliaque – la sarcoïdose – les colites inflammatoires
II. HIA de mécanisme non immun (ou discuté*)
1. Les causes cardiovasculaires – **le rétrécissement mitral** – **les insuffisances ventriculaires gauches aiguës ou chroniques en décompensation** – le myxome de l'oreillette gauche – le phéochromocytome – l'hémangioendothéliome capillaire pulmonaire – la maladie veino-occlusive pulmonaire
2. Les causes infectieuses – **la leptospirose*** – **les pneumonies à *Staphylococcus aureus*** (sécréteur de toxine de Panton-Valentine) – les pneumonies à Hantavirus – le paludisme
3. Les causes toxiques – **récréatives = cocaïne IV ou inhalée, crack*** – professionnelles = anhydre trimellitique = isocyanates = détergents/hydrocarbures

VHC : virus de l'hépatite C ; VHB : virus de l'hépatite B.

4. Les causes tumorales – métastases endo-vasculaires/multiples hypervascularisées de certains carcinomes (choriocarcinome, cancer du rein) – hémangioendothéliome épithélioïde – angiosarcome pulmonaire
5. Les troubles de l'hémostase (rarement seuls en cause) – fibrinolytiques – surdosage en anticoagulants – hémodialyse – troubles de l'hémostase primaire – troubles de la coagulation plasmatique – coagulopathie de consommation
6. Les causes médicamenteuses (voir le site http://www.pneumotox.com) – D-pénicillamine* – Diphénylhydantoïne* – Hydralazine* – Nitrofuranes – Propylthiouracile* – Azathioprine – Glibenclamide* – Méthotrexate – Rituximab – Amiodarone
7. Autres causes – Barotraumatisme (plongée sous-marine, post-extubation) – Transfusions (syndrome Trali) – Embolies graisseuses – Embolies de cholestérol – Prothèses siliconées

Polyangéite microscopique [10, 11]

L'HIA y survient dans près de 20 % des cas. Une phase prodromique avec altération de l'état général est habituelle. L'âge moyen est de 55 ans sans prépondérance de sexe. Les prévalences des atteintes rénales, rhumatologiques, cutanées et neurologiques associées sont élevées. Dans une série multicentrique, elles étaient présentes dans respectivement 97 %, 52 %, 14 % et 7 % des cas [10].
Les anticorps anti-cytoplasme du polynucléaire (ANCA), y sont initialement présents dans 75 à 85 % des cas, de spécificité anti-myéloperoxydase (MPO) dans 90 % des cas et anti-protéinase 3 (PR3) dans 10 % des cas. La certitude diagnostique repose théoriquement sur la mise en évidence d'une vascularite non granulomateuse sur les produits de biopsie rénale ou cutanée.

Maladie de Wegener (granulomatose avec polyangéite) [12]

L'HIA y est fréquente mais symptomatique dans seulement 10 % des cas. Elle est volontiers révélatrice de la maladie. L'âge moyen est de 45 à 50 ans. L'homme est plus souvent atteint que la

femme. D'autre organes sont fréquemment atteints avec, par fréquence décroissante, le rein, la sphère ORL et les articulations mais la maladie peut être limitée au poumon. Des nodules pulmonaires sont présents dans 60 à 70 % des cas. Des ANCA anti-PR3 et anti-MPO sont présents dans respectivement 80 % et 10 % des cas. La certitude diagnostique repose théoriquement sur la mise en évidence d'une vascularite granulomateuse à partir d'une biopsie d'organe. En pratique, la biopsie rénale peut n'objectiver qu'une glomérulonéphrite extracapillaire avec immunofluorescence directe négative. La biopsie pulmonaire peut être alors discutée au cas par cas, en présence de nodule notamment.

Autres vascularites

Des HIA ont été décrites au cours de la maladie de Churg et Strauss [13], du purpura rhumatoïde [14], des cryoglobulinémies liées à l'hépatite C [15], de la maladie de Behçet [16], voire exceptionnellement de la périartérite noueuse [17] ou de la maladie de Takayasku. Tout à fait à part, il faut citer la capillarite pulmonaire pauci-immune [18] correspondant histologiquement à une capillarite à polynucléaires neutrophiles avec une nécrose des cloisons interalvéolaires et s'individualisant par un âge moyen de 30 ans, l'absence de signe extrapulmonaire et l'absence d'ANCA.

Maladie à anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) ou maladie de Goodpasture [19]

Cette maladie rare (0,5 cas par million d'habitants par an) est caractérisée par la présence d'anti-MBG ayant la propriété de se fixer sur les membranes basales glomérulaires et alvéolaires sous la forme de dépôts linéaires et continus. Le profil type est celui d'un homme jeune et fumeur mais elle peut toucher des sujets âgés. L'HIA inaugure le plus souvent un syndrome pneumo-rénal. Dans un certain nombre de cas, cette HIA a été précédée quelques semaines auparavant par une exposition à des vapeurs toxiques ou à une infection d'allure virale des voies aériennes supérieures. La certitude diagnostique repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-MBG, circulants (méthodes ELISA ou RIA) ou fixés linéairement à la membrane basale glomérulaire en immunofluorescence directe.

Connectivites

Le lupus érythémateux disséminé [20-22] est la principale connectivite cause d'HIA. Celle-ci survient dans moins de 5 % des cas mais est alors volontiers révélatrice. Le profil est celui d'une femme jeune de 50 ans. L'installation est brutale, en moins de 5 jours. L'atteinte rénale est présente dans plus de 90 % des cas
Exceptionnellement, des cas d'HIA ont été décrits au cours de polyarthrite rhumatoïde [23], de syndrome de connectivite mixte [24, 25], de polymyosite [26], de sclérodermie [27].

Glomérulonéphrites

La grande majorité des associations HIA-glomérulonéphrite qui définissent le syndrome pneumo-rénal s'intègrent dans le cadre d'une vascularite, d'une maladie de Goodpasture ou d'une connectivite. D'autres associations avec la glomérulonéphrite à IgA et la glomérulonéphrite à immunocomplexes ont néanmoins été rapportées [28].

Limites de l'origine immune des atteintes bifocales, rénales et pulmonaires

Dans la série de Niles *et al.* [29], 27 % des atteintes bifocales étaient d'origine non immunitaire et les atteintes, respiratoire avec HIA et rénale, de nature différente (infection, cancer, diabète…). À l'inverse, l'absence de glomérulonéphrite au cours d'une HIA n'élimine pas une origine immune.

HIA d'origine non immune

Les séries de la littérature sont avant tout consacrées aux HIA d'origine immune [6-9]. De ce fait, les HIA d'origine non immune sont essentiellement rapportées sous forme de cas cliniques ou de séries consacrées à une étiologie très précise comme la leptospirose [30] ou les pneumonies à *Staphylococcus aureus* sécréteur de toxine de Panton Valentine [31].
Et pourtant, dans une série française récente rapportant 76 cas d'HIA sévère observées sur 22 ans, les causes non immunes étaient à l'origine de plus de la moitié des cas [32].

Causes cardio-vasculaires

Elles résultent habituellement d'une hypertension veineuse pulmonaire secondaire à une veinoconstriction pulmonaire ou à une dysfonction ventriculaire gauche aiguë ou chronique en décompensation. Il s'agit alors de la forme la plus extrême de l'œdème aigu pulmonaire d'origine cardiogénique, au cours duquel d'ailleurs les hématies constituent la population cellulaire dominante si un lavage broncho-alvéolaire est pratiqué. La cardiopathie à ne pas manquer est le rétrécissement mitral serré [33, 34] au cours duquel la sémiologie auscultatoire peut être trompeuse. Rarement il peut s'agir d'autres valvulopathies, d'obstacle mécanique comme le myxome de l'oreillette, de poussée hypertensive brutale comme au cours du phéochromocytome [35]. Dans les séries les plus récentes, la cause cardiovasculaire la plus fréquente est la dysfonction ventriculaire gauche, à un stade évolué et d'autant plus que le patient est sous anticoagulant [32].

Causes infectieuses

Elles sont dominées, dans les territoires ou départements d'Outre-Mer, par la leptospirose [30, 36]. Des virus peuvent également être en cause qu'il s'agisse d'Hantavirus [37] ou du virus de la dengue [38]. Plus récemment, l'attention a été attirée sur les

formes hémorragiques de grippe H1N1 [39] et surtout d'infection pulmonaire à *Staphylococcus aureus* sécréteur de toxine de Panton et Valentine [31].

Causes toxiques

Parmi les causes toxiques, les drogues récréatives et tout particulièrement la cocaïne et ses dérivés [40] ont pris le pas sur les expositions professionnelles à l'anhydride trimellitique (confection de peintures, plastiques, résines) [41] et aux isocyanates [42].

Causes tumorales

Elles sont dominées par les métastases endo-vasculaires ou pulmonaires hypervascularisées, notamment en cas de choriocarcinome [43] ou de cancer du rein, et par les angiosarcomes.

Troubles de l'hémostase [44]

Ils sont exceptionnellement seuls en cause. Le plus souvent, ils ne jouent qu'un rôle amplificateur d'une HIA secondaire à une lésion de la membrane alvéolo-capillaire d'origine mécanique, toxique ou immunologique.

Causes médicamenteuses

Les fibrinolytiques, l'héparine, les anticoagulants oraux ou les antiagrégants plaquettaires ont été associés à la survenue d'HIA, notamment en cas de surdosage [45]. D'autres médicaments ont également pu être incriminés. Le site Pneumotox (http://www.pneumotox.com) permet, en cas de doute, de vérifier si des cas d'HIA imputables au(x) médicament(s) reçu(s) ont été rapportés dans la littérature. Les mécanismes incriminés sont très variables, toxiques ou immunologiques [46].

Autres causes

Enfin, *d'autres causes* ont été rapportées dans des circonstances très particulières = barotraumatisme [47], transfusion, prothèses de silicone, embolies gazeuses voire, chez un athéromateux majeur, des embolies de cholestérol associant à l'HIA, une hypertension artérielle sévère, une insuffisance rénale rapidement progressive et un purpura vasculaire.

Sur un plan synthétique

Sur le plan synthétique, les fréquences respectives des différentes causes d'HIA sont très variables.
Dans l'étude française de De Prost *et al.* [48] portant sur 112 patients hospitalisés de 1980 à 2009 (tableau III), les pathologies immunes étaient en cause dans 39 cas. Comme dans toutes les séries de la littérature, l'évolution des techniques d'approche diagnostique a permis d'y attribuer aux vascularites à ANCA une place prépondérante.

13

Tableau III – Causes de 112 HIA observées de 1980 à 2009 dans le centre de pneumologie et de réanimation respiratoire de l'hôpital Tenon [48].

Groupe I HIA d'origine immune	**(n = 39)**	**Groupe II HIA d'origine non immune**	**(n = 73)**
Vasculites	n = 28	Causes cardio-vasculaires	n = 33
polyangéite microscopique	n = 16	rétrécissement mitral	n = 4
maladie de Wegener	n = 11	rétrécissement aortique	n = 1
maladie de Churg et Strauss	n = 1	dysfonction systolique VG dysfonction diastolique VG	n = 20 n = 8
Maladie des AC Anti-BMG	n = 5	**Causes infectieuses**	n = 8*
Connectivite	n = 6	**Causes diverses**	n = 18
lupus érythémateux	n = 4	Cause toxique/ médicamenteuse	n = 5
polyarthrite rhumatoïde	n = 1	Trouble de l'hémostase	n = 4
syndrome de Sharp	n = 1	Barotraumatisme	n = 6
		Cause tumorale	n = 2
		Embolie graisseuse	n = 1
		Idiopathique ?	n = 14

* dont 5 pneumonies à Staphylococcus aureus et 1 leptospirose.

Quant aux causes non immunes incriminées chez 73 patients, elles se répartissaient en causes cardiovasculaires (n = 33), infectieuses (n = 8), tumorales (n = 2), toxiques/médicamenteuses (n = 5), barotraumatiques (n = 6), troubles de l'hémostase (n = 4), idiopathiques (n = 14).

À propos des résultats de cette série, trois remarques s'imposent :

– elle est vraisemblablement représentative des HIA vues aux urgences puisque 75 % des patients étaient hospitalisés d'emblée ou transférés en secteur de réanimation respiratoire ;

– elle n'est représentative que des HIA observées en métropole. Dans l'Île de la Réunion par exemple, le poids de la leptospirose ictéro-hémorragique est infiniment plus important [30] ;

– malgré un bilan étiologique proche de l'exhaustivité, aucune cause précise n'était retrouvée dans 14 cas. Le cadre de ces HIA « idiopathiques » devrait se réduire dans l'avenir, d'une part en pistant l'apparition retardée d'une vacularite ou d'une connectivite, d'autre part en progressant dans les bilans infectieux et immunitaires.

Collecter aux urgences les éléments cliniques, radiologiques et biologiques en faveur d'une étiologie immune ou non immune

Sur un plan analytique

Cette collecte est codifiée et aisée :

– Circonstances de survenue = âge, sexe, BMI ; comorbidités cardiovasculaires et respiratoires ; médicaments et toxiques consommés ; site d'acquisition des premiers symptômes ; délai entre le premier symptôme respiratoire et la venue aux urgences ; phase prodromique d'asthénie et d'amaigrissement > 5 % pendant au moins 1 mois.

– Signes cliniques et radiologiques autres que l'HIA = valvulopathie, hypertension artérielle, signes d'IVG ; arthralgies/arthrites ; myalgies ; lésions cutanées (nodules, purpura, rash, hématomes, ulcérations) ; atteinte neurologique ; atteinte ORL ; fièvre ; anomalies radiologiques autres que l'HIA (cardiomégalie, nodule(s)).

– Signes biologiques orientant vers un trouble de l'hémostase ou un syndrome pneumo-rénal = hématurie ≥ 10^4 hématies/mL ; protéinurie ≥ 1 g/L ; débit de filtration glomérulaire < 80 mL/min ; NFS avec hémoglobine et plaquettes ; bilan de coagulation.

Sur un plan synthétique

Cette collecte doit aider à prédire l'origine immune ou non immune de l'HIA.

Dans une étude rétrospective portant sur 76 cas d'HIA, Picard *et al.* [32] ont ainsi identifié, en analyse univariée, 12 données en faveur de l'origine immune = délai séparant les premiers symptômes respiratoires et la venue aux urgences > 11 jours ; phase prodromique d'asthénie et d'amaigrissement > 5 % pendant au moins 1 mois ; pression artérielle systolique > 160 mmHg ; arthralgies ou arthrites ; myalgies ; lésions cutanées ; symptomatologie ORL ; hématurie ≥ 10^4 hématies/mL ; protéinurie ≥ 1 g/L ; débit de filtration glomérulaire < 80 mL/min ; hémoglobinémie < 10 g/dL ; taux de gammaglobulines > 9 g/L.

En analyse multivariée, seules persistaient quatre données = délai séparant les premiers symptômes respiratoires et la venue aux urgences > 11 jours ; phase prodromique d'asthénie et d'amaigrissement > 5 % pendant au moins 1 mois ; arthralgies ou arthrites ; protéinurie ≥ 1 g/L.

Se basant sur cette étude, Picard *et al.* [32] ont ainsi proposé un score (tableau IV) immédiatement disponible aux urgences,

permettant de prédire l'origine immune d'une HIA. Appliqué rétrospectivement à sa série, un score ≥ 4 points aurait détecté, avec justesse, 24/27 HIA immunes et, par erreur, 4/44 HIA non immunes. Reste qu'à ce jour ce score reste à évaluer en prospectif et en multicentrique.

Tableau IV – Proposition de score immédiatement disponible aux urgences susceptible d'aider au diagnostic d'origine immune d'une HIA [32].

Variable	Point
Temps entre le 1er symptôme respiratoire et les urgences > 11 j	+ 2
Phase prodromique d'asthénie et/ou d'amaigrissement > 5 % pendant au moins 1 mois	+ 2
Arthralgies/arthrites	+ 3
Protéinurie ≥ 1 g/L	+ 3

Forte probabilité d'origine immune si score ≥ 4 points.

Adopter aux urgences la prise en charge la plus adaptée en fonction des probabilités étiologiques

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Elle doit se baser sur deux ordres de données.

– *Les probabilités diagnostiques* relevant pour chaque patient de l'application du score « immun- non immun » (tableau IV) mais aussi de la prise en compte de toute donnée discriminative que l'examen clinique aurait pu retrouver : inhalation de crack, souffle de rétrécissement mitral, survenue en zone d'endémie de leptospirose…

– *Le pronostic à court terme* en soulignant que la mortalité intra-hospitalière des HIA est en moyenne de l'ordre de 20 % à 30 %. En ce sens, l'étude rétrospective de De Prost *et al.* [49] portant sur 96 cas a eu le premier mérite de montrer qu'en analyse multivariée cette mortalité était liée à trois défaillances d'organes : le choc (OR = 77,5, 95 % CI = 8,9–677,2) ; l'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min -1 (OR = 11,2, 95 % CI = 1,8-68,4) ; l'élévation des LDH > 2N, (traduisant l'agression du poumon) (OR = 12,1, 95 % CI = 1,7-84,3). Surtout, elle a montré que la mortalité était aussi élevée dans le groupe des HIA non immunes que dans le groupe des HIA immunes, du fait notamment de la gravité des HIA liées à une cause cardiovasculaire.

Tableau V – Bilan étiologique à discuter (selon l'orientation étiologique) dans les premières 24 heures d'une HIA.

– NFS, plaquettes, TP, TCK, temps de saignement – Créatininémie, bandelette urinaire – Sédiment urinaire, protéinurie/24 h
– ECG, BNP, échographie cardiaque
– Hémocultures – Examen direct et culture des prélèvements respiratoires – PCR leptospirose, sérologie de leptospirose
– Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (IF et ELISA) – Anticorps anti-membrane basale glomérulaire – Anticorps anti-nucléaires et anti-DNA natifs – Complément (C3 C4 CH50)
– Anticorps anti-phospholipides – Facteur rhumatoïde ; anticorps anti-CCP
– Sérologies des hépatites – Cryoglobulinémies – Schizocytes – Anticorps anti-gliadine et anti-endomysium

Prise en charge diagnostique (tableau V)

Aux urgences, le complément de la collecte des données cliniques, radiologiques et biologiques de base doit privilégier trois groupes d'étiologies qui relèvent de thérapeutiques spécifiques, indiquées pour un groupe mais parfois contre-indiquées pour un autre, devant être administrées en urgence.

– *Les étiologies cardiovasculaires,* en ayant la hantise de passer à coté d'un rétrécissement mitral serré et en n'hésitant pas à recourir, en plus de la clinique, de la radiographie standard, de l'électrocardiogramme et de la mesure du BNP toujours de mise, à un avis cardiologique et à l'échocardiographie.

– *Les étiologies infectieuses* en se rappelant qu'une HIA brutale et fébrile doit de principe faire évoquer une leptospirose ou une pneumonie communautaire à *Staphylococcus aureus* et faire pratiquer, si le contexte est évocateur, soit une sérologie voire une PCR spécifique de la leptospirose, soit des prélèvements respiratoires et des hémocultures.

– *Les étiologies immunes* avec trois approches possibles :

• *Le prélèvement sanguin, effectué* (*et conservé si besoin) avant toute corticothérapie*, adressé au laboratoire d'immunologie correspondant (en prenant soin d'alerter téléphoniquement le biologiste concerné en insistant sur l'urgence et l'importance du résultat). Ce prélèvement est destiné à la recherche des anticorps d'apport diagnostique décisif ou à forte valeur

d'orientation diagnostique dès les 24 premières heures = anticorps anti membrane basale glomérulaire ; facteurs antinucléaires et anticorps anti DNA natif ; anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (IF et ELISA à la recherche d'ANCA de type anti-myéloperoxydase ou anti-protéinase 3) ; et, de manière moins pressante, facteurs rhumatoïdes, anticorps anti CCP, cryoglobulinémies, anticorps anti-phospholipides, schizocytes, complément, sérologies des hépatites.

• *La biopsie rénale* dont la valeur ajoutée diagnostique et pronostique varie avec l'étiologie. Elle peut montrer : une glomérulonéphrite avec dépôts linéaires d'anticorps anti-MBG ; une glomérulonéphrite extracapillaire avec immunofluorescence négative, associée ou non à une vascularite, granulomateuse ou non granulomateuse ; une prolifération mésangiale, des croissants épithéliaux, des dépôts mésangiaux d'IgA. Son indication et le moment optimal de sa réalisation sont à discuter avec le correspondant néphrologue.

• *Les biopsies d'autres organes* se discutent au cas par cas. La biopsie pulmonaire n'a pratiquement plus d'indication. Ses risques sont non négligeables et sa valeur ajoutée se limite aux rares cas de mise en évidence d'une vascularite granulomateuse, caractéristique de la maladie de Wegener, par biopsie d'un nodule, ou d'une capillarite à polynucléaires avec nécrose des cloisons, en cas de capillarite pulmonaire pauci-immune [50] ou en cas de suspicion de pathologie tumorale telle qu'un angiosarcome.

Prise en charge thérapeutique des HIA non immunes

Elle est spécifique et découle du diagnostic : lever en urgence d'un obstacle valvulaire cardiaque ; traitement d'une poussée hypertensive maligne ; traitement d'une insuffisance ventriculaire gauche ; instauration d'un traitement anti-infectieux adéquat ; arrêt, ajustement ou correction d'un traitement anticoagulant ; arrêt d'un médicament pour lequel une HIA a déjà été rapportée comme effet secondaire.

Prise en charge thérapeutique des HIA immunes [51, 52]

Ses objectifs sont au nombre de trois = éviter le décès par insuffisance respiratoire aiguë incontrôlable ; éviter la constitution d'une insuffisance rénale chronique ; éviter la survenue de complications infectieuses (anguillulose, pneumocystose) sous corticoïdes ou immunosuppresseurs, susceptibles d'être prévenues par une prophylaxie adaptée.

La recherche du lieu optimal de prise en charge est cruciale et doit prendre en compte chez ces malades la possibilité d'une survenue rapide de défaillance (s) d'organe(s) justifiant le recours à des méthodes de suppléance comme la ventilation mécanique, l'épuration extrarénale, voire l'oxygénation extracorporelle [53, 54]. Le patient doit donc être transféré, dans un délai d'autant plus court que son état est plus grave, dans un service de réanimation polyvalente intégré ou associé à un centre expert reposant habituellement sur un service type médecine interne, néphrologie, pneumologie.

Les bases du traitement seront : dans les 24 premières heures [53] :

1. un bolus (7,5 à 15 mg/kg/j de methylprednisolone IV, perfusé sur au minimum 1 heure durant 3 jours après recherche et correction d'une hypokaliémie et après ECG ;
2. la limitation de tout facteur susceptible d'aggraver l'hémorragie intra-alvéolaire (hypervolémie, trouble de l'hémostase) ;
3. l'adjonction rapide d'un immunosuppresseur (cyclophosphamide en bolus IV de 500 à 700 mg/m^2 administrés sur 60 à 120' après une bonne préhydratation, toutes les 2 à 3 semaines) une fois la maladie immune causale prouvée et étiquetée ;
4. l'adjonction d'échanges plasmatiques : en première intention, indiscutable en cas de maladie à anticorps anti MBG, plus discuté en cas de vascularite avec une créatininémie > 500 ; en seconde intention, en cas de lupus érythémateux aigu disséminé, ou de vascularite, réfractaire.

Références

1. Picard C, Parrot A, Mayaud C, Cadranel J (2006) Hémorragies intra-alvéolaires de l'adulte d'origine immunitaire. Rev Mal Respir 23: 3S61-3S73
2. Picard C, Parrot A, Mayaud C, Cadranel J (2009) Hémorragies intra-alvéolaires diffuses chez le patient immunocompétent : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Presse Med 38: 1343-52
3. Primack SL, Miller RR, Muller NL (1995) Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. AJR Am J Roentgenol 164: 295-300
4. Cheah FK, Sheppard MN, Hansell DM (1993) Computed tomography of diffuse pulmonary hemorrhage with pathologic correlation. Clin Radiol 48: 89-93
5. Sherman JM, Winnie G, Thomassen MJ, Abdul-Karim FW, Boat TF (1984) Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. Chest 86: 409-11
6. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR (1984) Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemmorhage in immune and idiopathic disorders. Medecine (Baltimore) 63: 343-61
7. Holdsworth S, Boyce N, Thomson NM, Atkins RC (1985) The clinical spectrum of acute glomerulonephritis and lung hemorrhage (Good-pasture's syndrome). QJ Med 55: 75-86
8. Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA (1990) A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. Am J Surg Pathol 14: 1112-25

9. Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C *et al.* ; French vasculitis study group (2012) Alveolar hemorrhage in ANCA-associated vasculitides = 80 patients features and prognostic factor. Clin Exp Rheumatol 30: S77-82
10. Lauque D, Cadranel J, Lazor R *et al.* (2000) Microscopic polyangitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the littérature. Groupe d'études et de recherche sur les maladies « orphelines » pulmonaires (GERM « O »P). Medicine (Baltimore) 79: 222-33
11. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R *et al.* (1999) Microscopic polyangiitis clinical and laboratory findings in eighty five patients. Arthritis Rheum 42: 421-30
12. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM (1990) Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest 97: 906-12
13. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P (1999) Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long terme follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 78: 26-37
14. Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH (2004) Pulmonary involvement in Henoch-Schonlein purpura. Mayo Clin Proc 79: 1151-7
15. Gomez Tello V, Onoro-Canaveral JJ, De La Casa Monje RM *et al.* (1999) Diffuse recidivant alveolar hemorrhage in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Intensive Care Med 25: 319-22
16. Loire R, Capron F (1989) Diffuse pulmonary hemorrhage in pulmonary vasculitis. Arch Anat Cytol Pathol 37: 172-6
17. Menon Y, Singh R, Cuchacovich R, Espinoza LR (2002) Pulmonary involvement in hepatitis B-related polyarteritis nodosa. Chest 122: 1497-8
18. Jennings CA, King TE Jr, Tuder R, Cherniack RM, Schwartz MI (1997) Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. Am J Respir Crit Care Med 155: 1101-9
19. Kelly PT, Haponik EF (1994) Goodpasture syndrome molecular and clinical advances. Medicine (Baltimore) 73: 171-85
20. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI (1997) Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. Medicine (Baltimore) 76: 192-202
21. Santos-Ocampo AS, Mandell B, Fessler B (2000) Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Presentation and management. Chest 118: 1083-90
22. Lee JG, Joo KW, Chung WK *et al.* (2001) Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. Clin Nephrol 55: 282-8
23. Naschitz JE, Yeshurun D, Scharf Y, Sarawi I, Lazarov NB, Boss JH (1989) Recurrent massive alveolar hemorrhage, crescentic glomerulonephritis, and necrotizing vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 149: 406-8
24. Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tuder RM (1998) Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. Chest 113: 1609-15
25. Sanchez-Guerrero J, Cesarman G, Alarcon-Segovia D (1989) Massive pulmonary hemorrhage in mixed connectivite tissue diseases. J Rhumatol 16: 1132-4
26. Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, Leff JA, Emlen JW, Tuder RM (1995) Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a primary manifestation of polymyosotis. Am J Respir Crit Care Med 151: 2037-40
27. Bar J, Ehrenfeld M, Rozenman J, Perelman M, Sidi Y, Gur H (2001) Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 30: 403-10

28. Afessa B, Cowart RG, Koenig SM (1997) Alveolar hemorrhage in IgA nephropathy treated with plasmapheresis. South Med J 90: 237-9
29. Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR *et al.* (1996) The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. Arch Intern Med 156: 440-5
30. Paganin F, Bourdin A, Dalban C *et al.* (2007) Leptospirosis in Reunion Island: analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. Intensive Care Med 33: 1959-66
31. Boussaud V, Parrot A, Mayaud C *et al.* (2003) Massive hemoptysis in adults with community-acquired pneumonia due to Panton-Valentine leukocidin-secreting Staphylococcus aureus. Intensive Care Med 29: 1840-3
32. Picard C, Cadranel J, Porcher R *et al.* (2010) Alveolar haemorrhage in the immunocompetent host: A scale for early diagnosis of an immune cause. Respiration 80: 313-20
33. Schwartz R, Myerson R, Lawrence T, Nichols HT (1966) Mitral stenosis, massive pulmonary hemorrhage and emergency valve replacement. N Engl J Med 275: 755-8
34. Leung WH, Lau CP, Wong CK, Cheng CH (1990) Fatal massive pulmonary hemorrhage complicating mitral stenosis. Clin Cardiol 13: 136-8
35. Bourvis N, Fartoukh M, Christin-Maitre S, Francois T, Parrot A, Mayaud C (2006) Hémorragie intraalvéolaire révélatrice d'un phéochromocytome. Rev Pneumol Clin 62: 43-8
36. Gouveja E, Metcalfe J, De Carvalho A, Aires T, Villasboas-Binesto J, Queirroz A (2008) Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome. Emerg Infect Dis 14: 505-8
37. Ferreira M, Nishioka S, Santos T, Santos R, Santos P, Rocha A (2000) Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 42: 41-6
38. Marchiori E, Von Ranke F, Zanetti G, Hochmegger B (2012) Dengue hemorrhagic fever: another cause of diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients. Respir Med 106: 1807-8
39. Rhee H, Song S, Lee Y, Choi H, Ahn J, Seong E, Lee S, Kwak I (2011) Pandemic H1N1 influenza A viral infection complicated by atypical hemolytic uremic syndrome and diffuse alveolar hemorrhage. Clin Exp Nephrol 15: 948-52
40. Forrester J, Steele A, Waldron J, Parsons P (1990) Crack lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathological findings. Am Rev Respir Dis 142: 462-7
41. Patterson R, Zeiss C, Pruzansky J (1982) Immunology and immunopathology of trimellitic anhydre pulmonary reaction. J Allergy Clin Immunol 70: 19-23
42. Patterson R, Nugent K, Harris K, Eberle M (1990) Immunologic hemorrhagic pneumonia caused by isocyanates. Am Rev Respir Dis 141: 226-30
43. Benditt J, Farber H, Wright J, Karnad A (1988) Pulmonary hemorrhage with diffuse alveolar infiltrates in men with high-volume choriocarcinoma. Ann Intern Med 109: 674-5
44. Awadh N, Ronco J, Bernstein V, Gilks B, Wilcox P (1994) Spontaneous pulmonary hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Chest 106: 122-4
45. Mayaud C, Mangiapan G, De Grotte E, Parrot A, Cadranel J, Milleron B (1996) Pneumopathies médicamenteuses s'accompagnant d'insuffisance respiratoire aiguë. Rev Mal Respir 13: 559-74
46. Omtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S (1997) Propylthiouracil-induced alveolar hemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. Eur Respir J 10: 1405-7

47. Balk M, Goldman J (1990) Alveolar hemorrhage as a manifestation of pulmonary barotrauma after scuba cliving. Ann Emerg Med 19: 930-4
48. De Prost N, Parrot A, Cuquemelle E *et al.* (2012) Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. Respir Med 106: 1021-32
49. De Prost N, Parrot A, Picard C, Ancel P, Mayaud C, Fartoukh M, Cadranel J (2010) Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: factors associated with in-hospital and long-term mortality. Eur Respir J 35: 1303-11
50. Kerjouan M, Gacouin A, Gros A *et al.* (2012) Syndrome de détresse respiratoire aiguë sur hémorragie intra-alvéolaire révélant une vascularite. Rev Pneumol Clin 68: 295-9
51. Lazor R (2011) Alveolar haemorrhage syndromes. Eur Respir Mon 54: 15-31
52. Haute Autorité de Santé (2007) Vascularites nécrosantes systémiques: protocole national de diagnostic et de soins. www.has.sante.fr
53. Lopez-Delgado J, Sabater-Riera J, Avila-Espinozza R (2012) The management of extracorporeal carbon dioxide removal device in a diffuse alveolar hemorrhage. Anaesth Intensive Care 40: 567-8
54. Barnes Sl, Naughton M, Douglass J, Murphy D (2012) Extracorporeal membrane oxygenation with plasma exchange in a patient with alveolar hemorrhage secondary to Wegener' granulomatosis. Intern Med J 42: 341-2

Complications ophtalmologiques aiguës des maladies systémiques

14

M. GUEDJ ET D. MONNET

Points essentiels

- Première cause d'uvéite antérieure aiguë : l'uvéite liée à l'antigène HLA B27.
- Trois premières causes d'uvéite intermédiaire : idiopathique, sarcoïdose et sclérose en plaques.
- Première cause de sclérite : la polyarthrite rhumatoïde.
- Uvéites postérieures = le plus souvent graves. Œdème maculaire = élément clef du pronostic.
- Uvéite de l'arthrite juvénile idiopathique = silencieuse examen ophtalmologique systématique chez l'enfant avec douleurs articulaires chroniques.

Introduction

Les urgences ophtalmologiques peuvent se répartir schématiquement en quatre grandes catégories : urgences traumatologiques (plaie du globe, corps étranger, brûlure, contusion), urgences à œil rouge plus ou moins douloureux (abcès de cornée sous lentilles, glaucome aigu, conjonctivite virale), urgences avec altération de la vision (décollement de rétine, occlusions vasculaires rétiniennes, neuropathies optiques) et urgences neuro-vasculaires avec troubles oculomoteurs ou diplopie (dissection carotidienne, paralysie du III liée à un anévrysme compressif). Les « complications ophtalmologiques aiguës des maladies systémiques » regroupent un ensemble de pathologies d'une telle diversité sémiologique qu'elles peuvent s'apparenter à chacune de ces catégories. En effet, leurs origines extrêmement variées englobent des causes infectieuses (tuberculose, syphilis, toxoplasmose, herpès), tumorales (pseudo-uvéite lymphomateuse), vasculaires (rétinopathie hypertensive, Horton),

M. Guedj (✉) et D. Monnet, Service d'ophtalmologie du Pr Brézin, Hôpital Cochin, Hôtel Dieu, AP-HP, 75014 Paris – e-mail : mikael.guedj@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

métaboliques (œdème maculaire diabétique), inflammatoires pures (sarcoïdose, vasculopathie lupique), toxiques (uvéites médicamenteuses), neurologiques (sclérose en plaques) et même pseudo-traumatiques (perforation sclérale nécrosante au cours des polyarthrites rhumatoïdes sévères). Par souci de clarté, et plutôt que d'établir un classement par étiologie, il paraît préférable d'aborder cette question si vaste par une approche pratique, basée sur les modes de présentation clinique devant faire rechercher telle ou telle cause spécifique.

Urgences avec œil rouge ou douloureux

Les glaucomes aigus et kératites aiguës mis à part, les causes d'œil rouge et douloureux liées à des maladies de système sont dominées par les *uvéites antérieures aiguës* et les *sclérites*. Avant d'en distinguer les principales causes, il est nécessaire de préciser la nomenclature internationale récemment définie pour décrire les uvéites (SUN Working Group, 2004).

Uvéites – Définition et classification (fig. 1)

Le terme d'uvéite désigne une inflammation intra-oculaire, pouvant toucher les segments antérieur (chambre antérieure, iris, corps ciliaires), intermédiaire (vitré) ou postérieur (rétine) du globe oculaire. Ses causes, extrêmement variées, peuvent être d'origine infectieuse, inflammatoire, tumorale (pseudo-uvéites), constituer des maladies isolées ou systémiques (association à d'autres organes atteints), ou encore rester d'origine inconnue (tableau I).

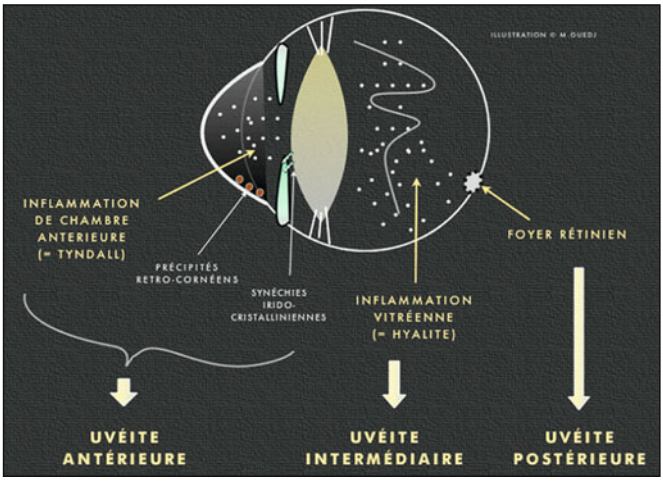


Fig. 1 – Classification des uvéites selon le site primitif de l'inflammation (d'après le SUN). (Illustration © M. Guedj.)

Une *uvéite antérieure* est une inflammation dont le site primitif est le segment antérieur de l'œil – chambre antérieure, iris, corps ciliaires. C'est ce type d'uvéite qui est responsable des symptômes rougeur et douleur. Une *uvéite intermédiaire* est une inflammation dont le site primitif est le *vitré*. Une *uvéite postérieure* est une inflammation dont le site primitif est la *rétine* ou la *choroïde*. Elle regroupe donc les entités de chorio-rétinite (au premier rang desquelles figure la toxoplasmose), rétinite, neuro-rétinite, et choroïdite – qui peut être focale, multifocale ou diffuse.
En cas d'inflammation primitive *simultanée* de la rétine (ou choroïde), du vitré *et* du segment antérieur, on parle alors de « *panuvéite* ».
Il faut bien comprendre que la plupart des uvéites intermédiaires et postérieures peuvent se compliquer d'une extension antérieure de l'inflammation, et donc se manifester par un tableau d'œil rouge et douloureux. Par exemple, la toxoplasmose oculaire (uvéite postérieure) ou la sarcoïdose (à présentation classiquement intermédiaire et postérieure) peuvent souvent se présenter de manière bruyante – avec rougeur et douleur– par leur composante antérieure aiguë associée. Parallèlement, des uvéites antérieures très intenses peuvent se compliquer par contiguïté de hyalite ou d'œdème maculaire, et donc de baisse d'acuité visuelle, sans être considérées pour autant comme des uvéites postérieures.
Quoi qu'il en soit, les causes d'uvéites strictement antérieures liées à des maladies systémiques sont dominées par les uvéites liées à l'antigène HLA-B27 (classées au sein des spondylarthropathies) chez l'adulte. L'interrogatoire devra donc pister des signes évocateurs de spondylarthrite ankylosante (lombo-sciatalgies, talagies), de rhumatisme psoriasique, d'arthrite réactionnelle ou encore de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

Uvéites antérieures aiguës liées à l'antigène HLA-B27

Elles constituent la cause la plus fréquente d'uvéite antérieure aiguë (52 %), ces dernières représentant le type majoritaire d'uvéites rencontré en pratique de ville (60 %). Si 7 % de la population générale sont porteurs de l'antigène HLA-B27, seul 1 % de ces sujets B27+ sera atteint d'uvéite, statistique remontant à 13 % en cas d'antécédents familiaux d'uvéite au 1er degré.
Typiquement non granulomateuses (à précipités rétro-cornéens fins), unilatérales mais à bascule (touchant un œil par poussée avec alternance possible aux poussées suivantes), parfois à hypopion (sédiment de débris cellulaires inflammatoires en chambre antérieure), les uvéites HLA-B27+ sont volontiers fibrineuses et très synéchiantes (les synéchies irido-cristalliniennes sont des adhérences inflammatoires entre l'iris et la face antérieure du cristallin) (fig. 2).

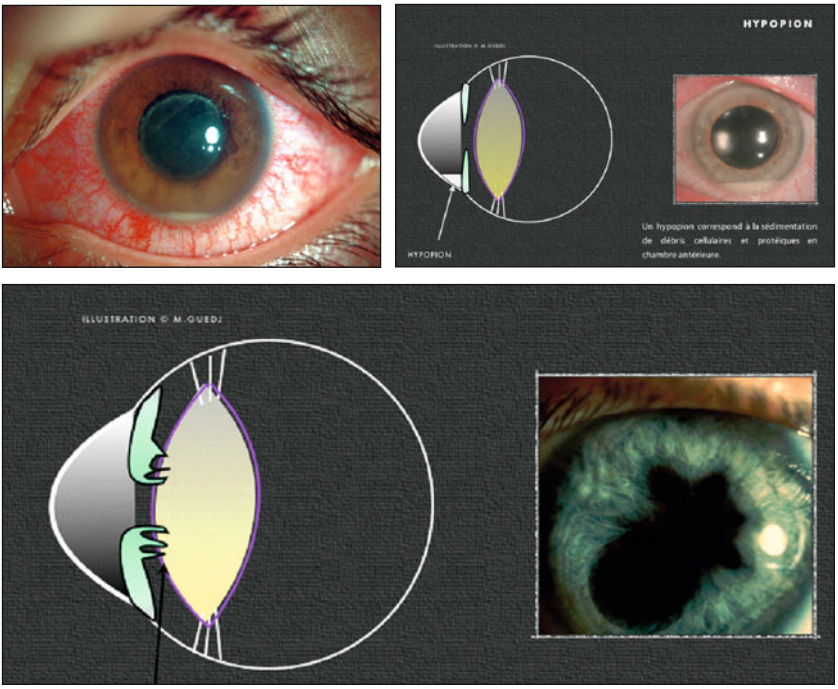


Fig. 2 – Aspect clinique et éléments sémiologiques classiques d'une uvéite antérieure aiguë HLA B27+. (Illustrations © M. Guedj.)

Son traitement est avant tout local, basé sur l'instillation horaire de collyres corticoïdes, avec décroissance progressive par paliers de quelques jours, et sur des agents mydriatiques pour prévenir ou faire céder des synéchies irido-cristalliniennes récemment formées.

Sclérites et épisclérites

Une *sclérite* est une inflammation de la paroi du globe (la sclère) avec dilatation des vaisseaux scléraux, responsable de rougeur et douleurs intenses, qui est associée dans près de la moitié des cas à une maladie de système. Une *épisclérite* est une inflammation de la couche plus superficielle tapissant la sclère (l'épisclère) avec dilatation des vaisseaux épiscléraux, responsable de rougeur localisée et de douleurs très modérées voire inexistantes, qui est très rarement associée à une maladie de système. La différence entre ces deux entités peut donc être faite sur l'aspect clinique de la rougeur et l'intensité de la douleur (volontiers insomniante dans les sclérites), mais aussi grâce au *test à la néosynéphrine*, vasoconstricteur local dont l'action permet de contracter seulement les vaisseaux épiscléraux – donc de faire disparaître la rougeur des épisclérites – mais pas les vaisseaux scléraux – inactif sur les sclérites.

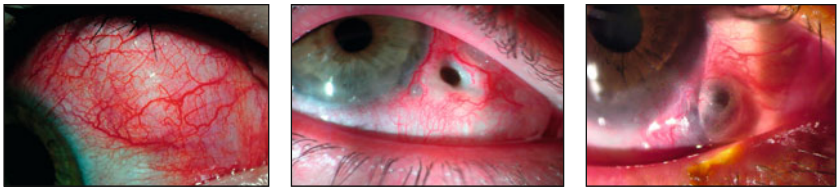


Fig. 3 – (de gauche à droite) : sclérite nodulaire, sclérite nécrosante perforante et scléromalacie nécrosante sur polyarthrite rhumatoïde.

Parmi les sclérites associées à une maladie de système (près de 50 %), la *polyarthrite rhumatoïde* représente la première cause (soit plus de 30 % des causes totales de sclérite), devant la maladie de Wegener (11 %), les MICI (8 %) et les polychondrites (4 %) d'après Akpek *et al*. (Ophthalmology, 2004). Des causes infectieuses, dont le contexte est souvent plus manifeste, doivent également être recherchées (zona 11 %, herpès 4 %). Mais si les polyarthrites rhumatoïdes représentent 10 à 33 % des cas de sclérite selon les études, moins de 1 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde connaissent un épisode de sclérite au cours de leur évolution. En revanche, lorsque la sclérite est dite nécrosante (ou *scleromalacia perforans*), la polyarthrite rhumatoïde est de loin la cause dominante (fig. 3).
L'atteinte nécrosante des sclérites est corrélée à une vascularite systémique extra-oculaire, donc à une mise en jeu du pronostic vital puisque la mortalité des patients non traités atteint jusqu'à 50 % dans les 5 à 10 ans. En pratique, devant une sclérite nécrosante active, une hospitalisation est à organiser en urgence pour débuter des bolus de corticoïdes et de cyclophosphamide.
Les sclérites classiques moins sévères (antérieures diffuses et nodulaires) peuvent répondre à un traitement par AINS oraux pour les moins graves et nécessitent parfois une corticothérapie orale en cure courte. Dans tous les cas, un bilan étiologique est à prescrire dès le premier épisode, avec facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-CCP et ANCA notamment.
À l'opposé, les épisclérites, peu ou pas douloureuses et sans menace visuelle, ne nécessitent pas de bilan (hors épisodes trop fréquents) et guérissent spontanément dans la plupart des cas, avec une évolution émaillée de récurrences simples.

Endophtalmies endogènes

La grande majorité des endophtalmies (réponse inflammatoire à l'invasion d'un germe dans l'œil) est d'origine exogène, c'est-à-dire qu'elles font suite à une chirurgie oculaire ou à une plaie du globe. Le terme d'endophtalmie endogène (2 à 15 % des endophtalmies) désigne la dissémination à l'œil par voie hématogène d'un germe issu d'un foyer septique extra-oculaire. C'est en ce sens qu'elles

peuvent être rattachées aux maladies systémiques. Elles touchent le plus souvent des sujets débilités (immunodéprimés, diabétiques, cancéreux) et sont soit d'origine bactérienne (suite à une chirurgie abdominale ou urologique par exemple) soit fongique (*Candida albicans* en tête, sur toxicomanie IV, endocardite ou dans un contexte d'antibiothérapie prolongée en soins intensifs).
Le bilan infectieux est large (prélèvements infectieux multiples, de la porte d'entrée si possible, écho-Doppler cardiaque, hémocultures – milieu de Sabouraud –, ponction de chambre antérieure et biopsie vitréenne) et le traitement antibiotique probabiliste, systémique et intra-oculaire (injections intravitréennes) à moduler selon les facteurs de risque et le foyer suspecté en attendant les résultats des prélèvements (fig. 4).

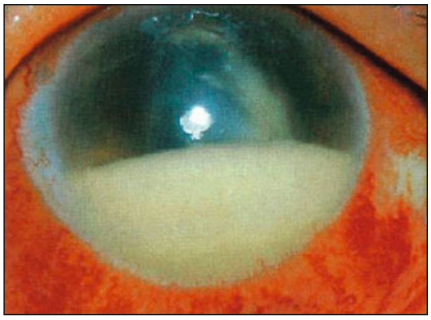


Fig. 4 – Hypopion géant au cours d'une endophtalmie endogène avec tableau de panuvéite.

Urgences avec baisse de la vision

Deux types de baisse de vision sont à distinguer : la baisse de l'acuité visuelle (ou performance visuelle centrale), et l'altération du champ visuel (ou scotome) se manifestant comme une tache noire ou un voile, central ou périphérique.

Avec baisse de l'acuité visuelle

De très nombreuses maladies systémiques peuvent être responsables de baisse d'acuité visuelle. Seules les causes les plus fréquemment rencontrées en pratique seront développées dans ce chapitre.

Uvéite de l'arthrite juvénile idiopathique

Principale cause d'uvéite chronique chez le jeune enfant, volontiers bilatérale et *insidieuse*, l'inflammation oculaire complique 20 à 30 % des formes d'arthrite juvénile idiopathique sans qu'il n'existe de parallélisme entre la gravité des atteintes oculaire et articulaire.

L'uvéite survient en moyenne un an après les premiers signes articulaires et a la particularité d'évoluer *silencieusement* (à œil blanc et indolore, avec baisse d'acuité visuelle progressive), justifiant un examen systématique à la lampe à fente chez tout enfant avec symptômes d'arthrite chronique de plus de 6 semaines. Lorsque l'enfant se plaint de baisse de vision, des complications sont souvent déjà constituées (œdème maculaire, cataracte, kératopathie en bandelettes, séclusion pupillaire avec synéchies sur 360° et hypertonie oculaire brutale), synonymes d'amblyopie (perte d'acuité visuelle définitive) en l'absence de traitement rapide. Celui-ci est avant tout local (corticoïdes topiques horaires en décroissance progressive, associés à des cocktails mydriatiques pour tenter de vaincre les synéchies irido-cristalliniennes) avec contrôle systématique à 24-48 heures si l'atteinte est sévère initialement. Précisons que les injections périoculaires (latéro-bulbaire ou sous-ténonienne) en cas d'œdème maculaire sont en pratique très difficiles chez le jeune enfant et nécessitent une courte anesthésie générale. Enfin, un traitement systémique par corticoïdes oraux et immunosuppresseurs (méthotrexate) ou anti-TNF (adalimumab) – à visée d'épargne cortisone – doit être débuté sans attendre dans les formes sévères mal contrôlées, à cause de la menace de complications oculaires et d'amblyopie rapide. Grâce à cette escalade thérapeutique plus précoce et à un meilleur dépistage, le taux de cécité lié à l'arthrite juvénile idiopathique a diminué de 15-38 % dans les années 80 à 5 % de nos jours (fig. 5).

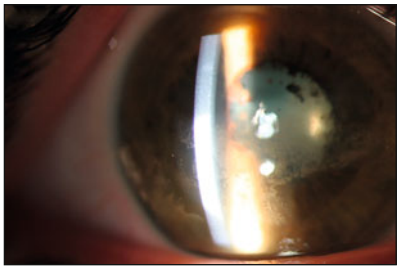


Fig. 5 – Synéchies irido-cristalliniennes, cataracte et « kératopathie en bandelettes » au cours d'une arthrite juvénile idiopathique.

Uvéite de la sarcoïdose

Première cause d'uvéite intermédiaire (inflammation primitive du vitré avec hyalite), typiquement associée à des vascularites rétiniennes périphériques et des lésions de choroïdite multifocale, la sarcoïdose peut aussi se compliquer fréquemment d'œdème maculaire responsable de baisse de la vision. Le tableau peut également prendre la forme d'une uvéite antérieure granulomateuse, volontiers hypertone et synéchiante, et dans ce cas douloureuse. Lorsque l'origine sarcoïdosique d'une uvéite est fortement suspectée, un dosage de *l'enzyme de conversion de l'angiotensine*, un *scanner thoracique* à

la recherche d'adénopathies médiastinales et un quantiféron ou une IDR tuberculinique – éliminant une tuberculose comme diagnostic différentiel classique – sont demandés rapidement. Ce bilan peut ensuite être complété par des biopsies des glandes salivaires accessoires ou des biopsies bronchiques étagées au cours d'une endoscopie avec lavage broncho-alvéolaire, à la recherche d'un granulome inflammatoire sans nécrose caséeuse signant le diagnostic histologique de sarcoïdose. Malgré cela, de nombreux cas ayant une présentation ophtalmologique typique de sarcoïdose restent sans preuve anatomopathologique et sont considérés comme « *sarcoïdose présumée* » et traités comme tels. Le traitement, uniquement suspensif, n'a pas pour but de faire disparaître toute trace d'inflammation mais de limiter les conséquences graves sur l'œil d'une inflammation non contrôlée (œdème maculaire, œdème papillaire, vascularites sévères, hypertonie). Certaines formes bénignes (hyalite minime sans retentissement visuel, vascularites périphériques isolées, adénopathies médiastinales hilaires simples asymptomatiques) sont d'ailleurs en abstention thérapeutique complète. À l'inverse, les formes graves – avec œdème maculaire bilatéral notamment – nécessitent d'emblée un traitement. Celui-ci est basé sur les *corticoïdes*, traitement de référence de la sarcoïdose, par voie orale en décroissance progressive (prednisone) mais aussi par injections intra- ou périoculaires (triamcinolone ou dexaméthasone) pour le traitement local de l'œdème maculaire. Un traitement immunosuppresseur (le *méthotrexate* en première intention) est associé pour les formes de sarcoïdose *corticodépendantes* ou en cas de complications des corticoïdes (fig. 6).

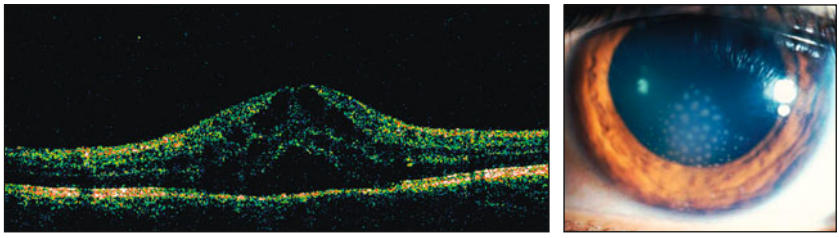


Fig. 6 – Aspect OCT d'un œdème maculaire cystoïde et précipités rétrocornéens granulomateux au cours d'une sarcoïdose oculaire.

Uvéite de la maladie de Behçet

Atteinte ophtalmologique grave dont les conséquences peuvent être rapidement dévastatrices sur la vision, la maladie de Behçet est bâtie sur un faisceau d'éléments, au premier rang desquels figure l'aphtose buccale, critère indispensable au diagnostic. Les ulcères génitaux (définissant l'« *aphtose bipolaire* » s'ils sont associés à des aphtes buccaux), la pseudo-folliculite cutanée (pustules non centrées par un poil), les troubles génito-urinaires, digestifs et articulaires en constituent les atteintes classiques mais peu spécifiques

si elles ne sont pas associées entre elles ou à un terrain évocateur (homme jeune, originaire du bassin méditerranéen –Turquie en tête – ou d'Asie, et porteur de l'antigène HLA-B51). Les atteintes vasculaires de la maladie (thromboses artérielles et veineuses, vascularites), particulièrement graves quand elles concernent le système nerveux central (neuro-Behçet) peuvent également toucher les vaisseaux rétiniens et conditionner le pronostic visuel. *L'uvéite* est en effet un des critères clefs du diagnostic et est inaugurale de la maladie dans un cas sur cinq en moyenne. Non granulomateuse (à précipités rétrocornéens fins), l'uvéite peut comporter une part antérieure aiguë et douloureuse, souvent à hypopion, mais toute sa sévérité dépend de l'atteinte postérieure (rétinienne), caractérisée par des foyers nécrotico-hémorragiques et des vascularites, et dont la localisation centrale peut faire chuter rapidement l'acuité visuelle (fig. 7).

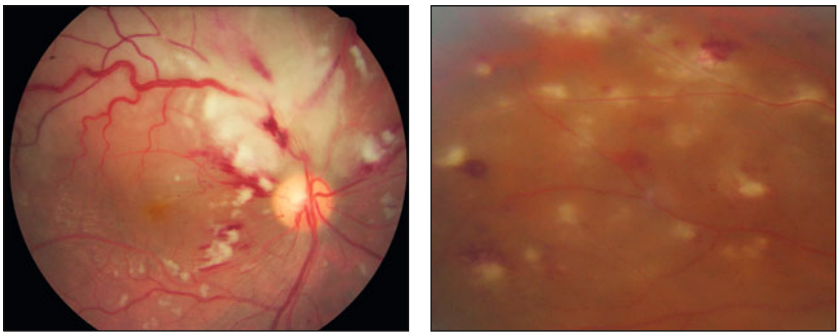


Fig. 7 – Thrombose veineuse spectaculaire et foyers nécrotico-hémorragiques d'une atteinte rétinienne de maladie de Behçet.

Si la colchicine (pour l'aphtose), l'aspirine et les corticoïdes oraux sont suffisants pour les formes non sévères de la maladie et sans atteinte ophtalmologique, l'arsenal thérapeutique doit s'intensifier fortement en cas d'atteinte rétinienne même minime de Behçet. À la *corticothérapie orale* et aux *anti-agrégants plaquettaires*, s'ajoutent alors des *immunosuppresseurs* (*l'azathioprine* en première intention) améliorant le pronostic visuel à long terme. Des bolus de *cyclophosphamide* peuvent même être associés à des bolus initiaux de solumédrol dans les formes très sévères avec atteinte maculaire, avant un relais par azathioprine et prednisone en traitement d'entretien de plusieurs années. Le suivi est placé sous la menace constante de récidives homo- ou controlatérales, justifiant la plupart du temps le maintien au long cours de faibles doses de cortisone et d'immunosuppresseurs.

Uvéites infectieuses

Si la première cause d'uvéite infectieuse postérieure reste la toxoplasmose oculaire, dont l'atteinte est strictement limitée à l'œil chez le sujet immunocompétent, de nombreuses causes infectieuses systémiques peuvent se compliquer d'uvéite avec baisse d'acuité visuelle.

Famille des herpes viridae

Les virus varicelle-zona (VZV) et Herpes Simplex (HSV) peuvent entraîner des *rétinopathies virales nécrosantes* dont l'évolution est très rapide et le pronostic redoutable. On parle de *nécrose rétinienne aiguë* (ARN, pour *Acute Retinal Necrosis*) chez l'immunocompétent, et de *nécrose rétinienne externe progressive* (PORN, pour *Progressive Outer Retinal Necrosis*) chez l'immunodéprimé. Si ces deux entités proviennent de la réactivation d'une infection herpétique latente, elles se distinguent par la réponse immunitaire de l'hôte : extrêmement inflammatoire pour l'immunocompétent, mais rétinite silencieuse et sans hyalite chez l'immunodéprimé. L'évolution habituelle de ces rétinites est sévère car elles peuvent se compliquer rapidement de nécrose du pôle postérieur, d'atrophie optique, de décollement de rétine et donc de cécité. Le pronostic est conditionné par la précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement antiviral (aciclovir ou valaciclovir) mais reste malgré tout redoutable chez l'immunodéprimé (fig. 8).
Par ailleurs, la gravissime rétinite à CMV, infection opportuniste définissant l'entrée en stade SIDA du VIH+ au taux de CD_4 inférieur à 50 cellules/mm^3, est considérée comme une entité distincte.

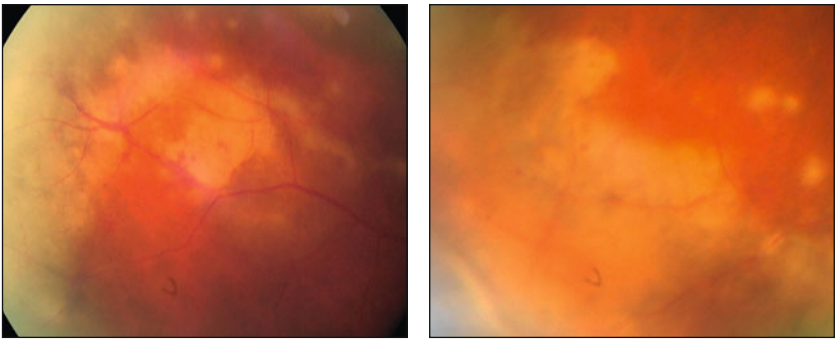


Fig. 8 – Foyers confluents périphériques de rétinite virale, avec « front de nécrose » bien visible sur l'image de droite. Le diagnostic différentiel entre une ARN et une maladie de Behçet ou un lymphome intraoculaire primitif peut être particulièrement difficile.

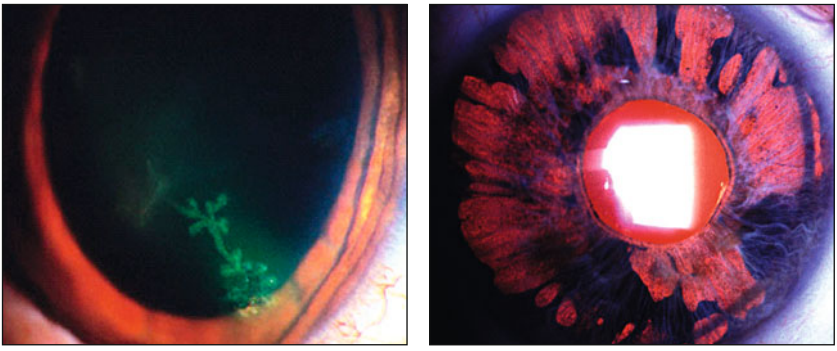


Fig. 9 – Kératite herpétique dendritique (au test à la fluorescéine) et atrophie irienne au cours d'atteintes herpétiques du segment antérieur.

Sa fréquence et sa corrélation avec un pronostic vital très sombre ont été transformées par la généralisation des trithérapies antivirales dans les pays développés.
De manière plus courante et moins dramatique, les virus de la famille herpes peuvent être responsables d'atteintes du segment antérieur (cornée, iris, chambre antérieure). De la classique ulcération cornéenne dendritique – au test à la fluorescéine – aux segmentites herpétiques antérieures avec hypoesthésie cornéenne, endothélite, atrophie irienne et hypertonie oculaire dans les formes typiques, les atteintes liées aux virus HSV ou VZV – dans le cadre d'un zona du ganglion de Gasser – sont fréquentes et se compliquent volontiers de récurrences. Elles nécessitent donc souvent, après le traitement d'attaque par valaciclovir (3 g/j la première semaine), une corticothérapie topique et un traitement antiviral prolongés (valaciclovir 1 à 2 cp/j au long cours) dans les formes très récidivantes cortico-dépendantes et « valaciclo-dépendantes » (fig. 9).

Infections bactériennes systémiques

Les endophtalmies endogènes mises à part *(traitées plus haut)*, certaines infections bactériennes peuvent déclencher des uvéites. Citons la *tuberculose*, souvent de forme latente, sans signe ophtalmologique pathognomonique (très rares tubercules de Bouchut) et dont le dépistage passe par une IDR à la tuberculine et une radiographie de thorax dans le bilan initial de la plupart des uvéites. En cas de forte suspicion, un quantiféron et un scanner thoracique pourront être demandés d'emblée, suivis des examens invasifs et histologiques recherchant le *Mycobacterium tuberculosis*. Dans les rares cas où celui-ci est mis en évidence, une quadrithérapie classique s'impose. Dans les autres cas (présumés), un traitement d'épreuve de l'uvéite, encore peu consensuel, sera débuté au moindre doute, parfois également sous la forme d'une quadrithérapie (fig. 10).
La *syphilis*, à ne jamais omettre et simulatrice par définition, est plus facile à identifier biologiquement et à traiter. La sérologie TPHA-VDRL fait partie du bilan de routine classique des uvéites et le traitement de référence par pénicilline est efficace dans la grande majorité des cas. En cas d'atteinte chorio-rétinienne, le traitement doit être calqué sur celui de la neurosyphilis (pénicilline IV) (fig. 11).
D'autres atteintes bactériennes avec complications oculaires sont possibles. Citons la maladie de Lyme, la leptospirose, la brucellose et la rickettsiose, aux présentations cliniques multiples devant faire préciser avec soin l'anamnèse (recherche de morsure de tique, d'escarre cutanée, de rash fébrile…) de toute uvéite d'aspect inhabituel amenant à suspecter une pathologie d'inoculation.
Enfin, l'uvéite liée à l'infection à *Bartonella henselae* dans la maladie des griffes du chat peut présenter un aspect clinique de « neurorétinite stellaire » caractéristique et est généralement de bon pronostic même sans traitement (d'autant plus qu'aucun antibiotique n'a fait la preuve de son utilité) (fig. 12).



Fig. 10 – Tubercules de Bouchut au fond d'œil au cours d'une uvéite tuberculeuse.



Fig. 11 – Infiltrat chorio-rétinien placoïde du pôle postérieur d'origine syphilitique.

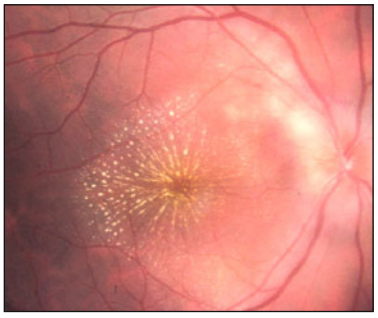


Fig. 12 – Fond d'œil avec neurorétinite stellaire caractéristique de la maladie des griffes du chat.

Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

Cause d'uvéite rare en Europe mais plus fréquente en Asie ou chez les latino-américains, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada désigne une forme particulière *d'uvéo-méningo-encéphalite*, présumée auto-immune et dirigée contre les mélanocytes. L'uvéite est classiquement bilatérale, granulomateuse et synéchiante, avec atteinte postérieure caractéristique à type de *décollements séreux rétiniens* à la phase aiguë, évoluant vers une dépigmentation plus tardive du fond d'œil (« *sunset glow fundus* ») et du limbe. L'association typique mais inconstante avec une *méningite* lymphocytaire, une *surdité* de perception et un *vitiligo* doit être systématiquement recherchée (fig. 13).

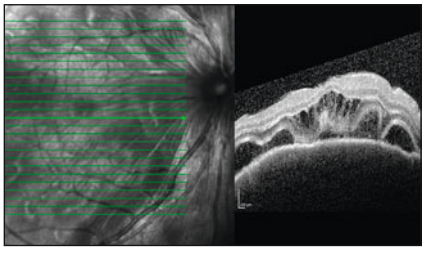


Fig. 13 – Décollements séreux rétiniens multiples objectivés sur la coupe OCT dans une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Le traitement repose sur une *corticothérapie systémique fortes doses* en urgence, souvent initiée par des bolus de solumédrol, puis orale en décroissance douce. Cette attitude thérapeutique de première intention est bien souvent suffisante pour contrôler la maladie, généralement de *bon pronostic* grâce à une prise en charge précoce. Des *immunosuppresseurs* (type azathioprine) seront associés *en seconde intention* en cas de rebond inflammatoire postérieur précoce en cours de décroissance des corticoïdes oraux, ou d'emblée en cas d'état initial trop évolué (prise en charge tardive). Des rebonds inflammatoires limités au segment antérieur sont en revanche fréquents en fin de décroissance, et doivent être traités localement par corticothérapie topique simple.

Vascularites rétiniennes du lupus

Les atteintes ophtalmologiques du lupus érythémateux disséminé sont dominées par les « vascularites rétiniennes », inflammation de la paroi des vaisseaux suspectée cliniquement au fond d'œil et diagnostiquée formellement sur une angiographie à la fluorescéine, mais ne reposant jamais sur une preuve histologique comme pour les vascularites systémiques. Ces vascularites rétiniennes ne sont responsables de baisse de vision que si elles sont compliquées d'œdème maculaire ou papillaire, de hyalite dense ou d'occlusion vasculaire avec ischémie rétinienne.

La rétinopathie lupique peut prendre la forme typique de « *rétinopathie de Purtscher* », décrite à l'origine dans les suites d'un traumatisme non direct sur l'œil et caractérisé par l'association au fond d'œil de nodules cotonneux et de taches blanches (*fleckens*) répartis autour de la papille (fig. 14).

Ce tableau (dit « pseudo-Purtscher » ou « *Purtscher like* » s'il ne survient pas en contexte traumatique) doit faire rechercher une *pancréatite aiguë* et des *vascularites systémiques (lupus et syndrome des antiphospholipides en premier lieu, mais aussi sclérodermie, dermatomyosite, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombotique thrombocytopénique, cryoglobulinémie…).*

Le traitement reste celui de l'étiologie et pourra comprendre corticoïdes, anticoagulants, plasmaphérèses ou immunosuppresseurs.

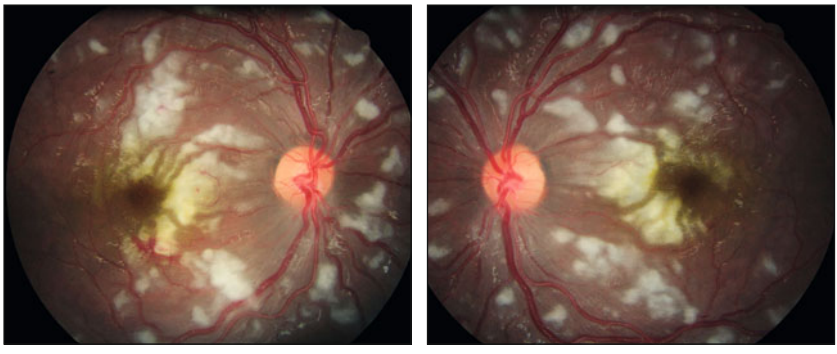


Fig. 14 – Nodules cotonneux bilatéraux de répartition péripapillaire.

Complications du diabète et de l'hypertension artérielle

Pour finir cette partie, citons le diabète et l'hypertension artérielle (pouvant être qualifiés d'atteintes « systémiques ») dont l'atteinte rétinienne peut entraîner une baisse de vision rapide.
Le diabète peut être responsable de baisse d'acuité visuelle de deux manières.

Par les complications d'une rétinopathie diabétique proliférante

La rétinopathie diabétique (périphérique) se classe selon son stade : « non proliférante » (minime, modérée ou sévère) avant l'apparition de néovascularisation rétinienne, ou « proliférante » dès l'apparition des premiers néovaisseaux. La prolifération anarchique de ces néovaisseaux peut se compliquer *d'hémorragie intravitréenne* (s'ils saignent dans le vitré), de *décollement rétinien tractionnel* (s'ils tirent sur la rétine) ou encore de *glaucome néovasculaire*. Cette dernière complication fait intervenir le passage de VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire, sécrété par les zones ischémiques de rétine périphérique) du vitré en chambre antérieure, stimulant la prolifération de néovaisseaux iriens (« rubéose irienne ») qui, en envahissant l'angle irido-cornéen, vont bloquer l'accès au trabéculum et faire monter brutalement la pression intraoculaire, avec un tableau d'œil rouge, douloureux et très dur au toucher.

Par la maculopathie diabétique

Indépendante du stade de la rétinopathie, la maculopathie (œdème maculaire) est la première cause de baisse d'acuité visuelle chez le diabétique. Son traitement repose sur des injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de triamcinolone.
Dans tous les cas, un équilibre glycémique et tensionnel rigoureux est essentiel à tous les stades chez le patient diabétique.
La rétinopathie hypertensive peut se compliquer d'œdème papillaire, responsable de baisse de vision (stade III). Si elle n'a pas de répercussion sur la vision dans sa forme chronique, la rétinopathie hypertensive aiguë est symptomatique et doit être prise en charge en urgence par traitement antihypertenseur.

Avec altération du champ visuel

L'amputation d'une partie du champ visuel est au mieux objectivée par un champ visuel manuel de Goldmann mais peut être dépistée par une confrontation rapide (au doigt) dans un contexte d'urgence.

Maladie de Horton

Les atteintes ophtalmologiques graves de la maladie de Horton sont dominées par les *névrites optiques ischémiques antérieures aiguës* (NOIAA, 90 %) suivies des occlusions de l'artère centrale de la rétine (OACR, 10 %).

Une NOIAA est un infarctus de l'artériole vascularisant la tête du nerf optique dont l'aspect au fond d'œil est celui d'un œdème papillaire circonscrit de petites hémorragies en flammèches. Si elle est liée le plus souvent à une artériosclérose chez un patient âgé aux facteurs de risque cardio-vasculaires, *la NOIAA doit faire éliminer une artérite inflammatoire de Horton par la demande d'une CRP en urgence* et la *recherche des signes cliniques caractéristiques de la maladie* (céphalées, douleurs de pseudo-polyarthrite rhizomélique, hyperesthésie du cuir chevelu, claudication intermittente de la mâchoire et asthénie chez un sujet de plus de 60 ans). Elle est responsable d'un *scotome d'abord altitudinal* (amputation de l'hémi-champ visuel supérieur ou inférieur selon un axe horizontal coupé au cordeau) pouvant s'étendre rapidement jusqu'à la cécité complète, et même se bilatéraliser en cas d'atteinte controlatérale (fig. 15).
En cas de CRP élevée, et sans attendre les résultats de la biopsie d'artère temporale (affirmant le diagnostic), *un traitement corticoïde fortes doses doit être débuté dans l'urgence*, idéalement par bolus de Solumédrol® sur 3 jours, relayés par une corticothérapie orale par prednisone 1 mg/kg/j en décroissance très progressive avec mesures associées habituelles et traitement *antiagrégant plaquettaire* par aspirine. Une fois seulement le traitement débuté, la pratique rapide d'une biopsie d'artère temporale permettra de confirmer le diagnostic sur l'examen histologique du fragment prélevé (3 cm en théorie même s'il reste difficile en pratique de prélever plus de 1,5 cm) mettant en évidence une panartérite giganto-cellulaire segmentaire et focale infiltrant les trois tuniques avec nécrose fibrinoïde de la media.
Autre complication possible mais moins fréquente de la maladie de Horton, *l'occlusion de l'artère centrale de la rétine* (OACR) est comme les NOIAA le plus souvent liée à une artériosclérose banale du sujet polyathéromateux. Une CRP en urgence est néanmoins la règle et la prise en charge en cas d'élévation anormale de celle-ci est la même que pour une NOIAA, l'objectif étant moins de traiter les dommages visuels sur l'œil malade (presque toujours irréversibles) que de prévenir une atteinte controlatérale (fig. 16).

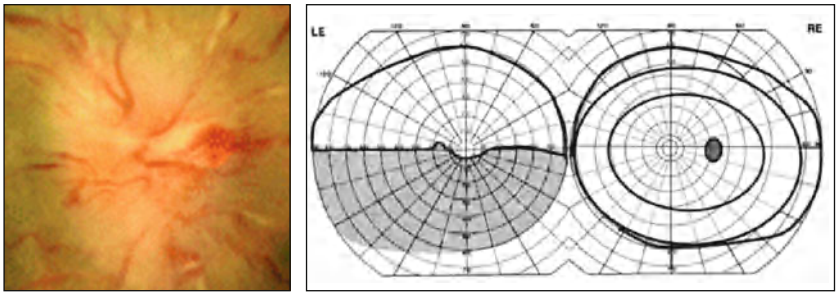


Fig. 15 – Aspect de névrite optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) au fond d'œil et scotome altitudinal de l'hémi-champ visuel inférieur gauche sur découverte de maladie de Horton.



Fig. 16 – Occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) avec pâleur ischémique du pôle postérieur et macula « rouge cerise ».

Sclérose en plaques

D'une part, la sclérose en plaques peut être responsable *d'uvéite intermédiaire* avec hyalite et engainements vasculaires rétiniens, le plus souvent peu symptomatique et ne nécessitant pas de traitement particulier en l'absence d'œdème maculaire associé. Si elle entraîne un œdème maculaire important, symptomatique et bilatéral, le traitement sera initié par des bolus de Solumédrol®, parfois relayés par corticothérapie orale et/ou immunosuppresseurs, mais pour lequel les anti-TNF sont contre-indiqués.
D'autre part, la sclérose en plaques peut se compliquer de *scotome central* d'apparition rapide en cas de *névrite optique rétrobulbaire* (NORB), à objectiver sur un *champ visuel de Goldmann*. En cas de baisse de vision importante, l'administration de *bolus de Solumédrol®* (1 g/j sur 3 jours) accélère la récupération fonctionnelle. En revanche, *ces bolus ne doivent pas ici être relayés par une corticothérapie orale* qui multiplierait par trois le risque de récidive de NORB dans les deux ans. L'IRM cérébrale (et médullaire) permet d'identifier une plaque démyélinisante active sur le trajet du nerf optique concerné et de rechercher d'autres lésions associées ou d'âge différent, témoins d'une dissémination temporo-spatiale dans les formes typiques de sclérose en plaques.

Atteintes oculaires iatrogènes des traitements systémiques

Elles ne rentrent pas directement dans le cadre de ce sujet mais il est important de rappeler que la *rifabutine* et le *pamidronate* sont des pourvoyeurs notoires d'uvéites, ainsi que de sclérites pour les biphosphonates.
Par ailleurs, certaines manifestations paradoxales d'uvéites survenant ou s'aggravant sous *anti-TNF* (*étanercept* en tête) ont été décrites chez des malades traités pour spondylarthropathies (associées à des uvéites HLA-B27+) mais aussi chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (maladie non inductrice d'uvéite). Ainsi, l'utilisation d'infliximab ou d'adalimumab est à préférer à l'étanercept comme traitement des uvéites B27 réfractaires avec atteinte extra-ophtalmologique, de même qu'un switch de l'étanercept pour l'une de ces deux molécules (ou pour un anti-CD20

dans les polyarthrites rhumatoïdes), est à recommander en cas d'exacerbation paradoxale d'uvéite sous traitement anti-TNF.
Enfin, il existe des toxicités directes de certains médicaments : *l'éthambutol* peut induire des neuropathies optiques et le *Plaquenil®* être responsable de maculopathie (irréversible une fois constituée) dont les premiers signes sont dépistés sur le champ visuel maculaire central (Humphrey 10.2 des 10° centraux) et l'électrorétinogramme multifocal. Ces deux examens doivent être pratiqués dans l'année d'introduction du traitement, chaque année en alternance pendant les 5 premières années, puis tous les 6 à 8 mois après 5 ans de traitement (surveillance plus rapprochée à mesure que la dose cumulée augmente).

Troubles oculo-moteurs et diplopie

La survenue d'une diplopie binoculaire doit avant tout faire éliminer trois urgences.

1. Un *anévrysme de la terminaison de la carotide interne* ou de *l'artère communicante postérieure*, comprimant le nerf oculomoteur (III) au niveau de la base du crâne avec pour conséquence une *paralysie du III extrinsèque* (paralysie oculomotrice et ptosis) et *intrinsèque* (mydriase aréactive) *douloureuse*.
2. Une *maladie de Horton*, pouvant se manifester par un III extrinsèque douloureux.
3. Une *hypertension intracrânienne*, avec souvent paralysie du VI (nerf abducens) non localisatrice et œdème papillaire de stase au fond d'œil si l'HTIC est assez prolongée.

Ainsi, une *imagerie cérébrale* (*angio-IRM* au mieux) et une *CRP* sont à demander en urgence devant un tableau de diplopie binoculaire d'apparition brutale.
Parmi les autres causes moins urgentes et à la symptomatologie généralement plus progressive, citons le *diabète* (neuropathie ischémique du III et du VI, pouvant parfois simuler une cause neuro-vasculaire), la *sclérose en plaques* (ophtalmoplégie internucléaire par atteinte de la bandelette longitudinale postérieure), le *macro-adénome hypophysaire compressif* (plus volontiers responsable d'hémianopsie bitemporale que de diplopie), la *myasthénie* (diplopie et ptosis variable dans la journée) et la *maladie de Basedow*. Dans le cas de cette dernière, l'orbitopathie basedowienne (exophtalmie > 18 mm, axile, bilatérale et symétrique, réductible, indolore avec asynergie oculo-palpébrale) n'entraîne pas de diplopie ou de trouble oculomoteur dans sa forme non compliquée. L'*orbitopathie maligne*, complication grave du Basedow, est en revanche douloureuse, non réductible et surtout associée à une paralysie oculomotrice avec diplopie. Elle impose un scanner urgent, une corticothérapie intraveineuse rapide et parfois même un traitement chirurgical ou une radiothérapie rétro-oculaire.

Atteintes pseudo-traumatiques

Parmi les causes et exemples déjà mentionnés plus haut, signalons encore que les polyarthrites rhumatoïdes compliquées de sclérites nécrosantes peuvent prendre la forme d'atteintes pseudo-traumatiques pré-perforantes du globe oculaire (voir figures 3b et 3c) et que les tableaux de rétinopathie de Purtscher doivent, en l'absence de traumatisme cranio-thoracique ou des os longs, faire rechercher des vascularites systémiques (lupus, SAPL, SHU…) ou une pancréatite aiguë (voir figure 13).

Conclusion

La synthèse de cette longue question peut être proposée sous la forme d'un tableau rappelant les principales atteintes ophtalmologiques rencontrées selon les causes systémiques les plus fréquentes. Ce tableau ne sera pas fait.

Tableau I – Résumé des principales complications ophtalmologiques classées par cause.

	Atteinte sclérale	Atteinte du segment antérieur	Inflammation vitréenne	Atteinte rétinienne	Neuropathie optique
Spondylarthropathies HLA B27+	-	uvéites antérieures aiguës +++	rare (de contiguïté)	-	-
Arthrite juvénile	-	uvéite antérieure non granulomateuse	rare (de contiguïté)	-	-
Sarcoïdose	-	uvéite antérieure granulomateuse	hyalite	choroïdite, vascularites	parfois
Tuberculose	-	uvéite antérieure granulomateuse	hyalite	granulomes	parfois
Behçet	-	uvéite antérieure non granulomateuse	hyalite	vascularites et foyers ++	parfois
Vogt-Koyanagi-Harada	-	uvéite antérieure granulomateuse	parfois	décollements séreux	œdème papillaire
Polyarthrite rhumatoïde	sclérite ++	-	-	-	-
Wegener	sclérite	-	-	-	-
Lupus	rare	-	-	vascularites rétiniennes	-
Sclérose en plaques	-	parfois	Hyalite	vascularites	NORB
Herpès, zona	sclérite possible	kératite, uvéite antérieure	ARN	ARN, PORN	-
Horton	-	-	-	OACR	NOIAA +++

NORB : névrite optique rétrobulbaire.
OACR : occlusion de l'artère centrale de la rétine.
NOIAA : névrite optique ischémique antérieure aiguë.
PORN : nécrose rétinienne externe progressive.

Syndrome des antiphospholipides

15

N. COSTEDOAT-CHALUMEAU, G. GERI ET J.-C. PIETTE

Points essentiels

- Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) complique moins de 1 % des syndromes des antiphospholipides (SAPL). Dans près de 50 %, il est inaugural et révèle le SAPL. Les médecins urgentistes peuvent donc être amenés à poser ce diagnostic.
- L'existence d'un CAPS doit être évoquée devant l'apparition rapide de thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation et conduisant à un tableau de défaillance multiviscérale pouvant associer un syndrome de détresse respiratoire, une atteinte rénale avec hypertension artérielle sévère, une atteinte neurologique centrale, une myocardiopathie, des manifestations digestives ou cutanées et des stigmates biologiques de microangiopathie thrombotique. Des macrothromboses artérielles ou veineuses peuvent s'y associer.
- L'absence d'hypertension artérielle dans ce contexte est inhabituelle et doit faire rechercher une insuffisance surrénalienne par nécrose surrénalienne, *a fortiori* s'il existe des douleurs abdominales ou lombaires. Elle s'explique probablement par une thrombose bilatérale des veines surrénaliennes responsable de la constitution d'un infarctus veineux (ou infarcissement hémorragique) surrénalien donnant un aspect « d'hématome » de la surrénale.
- La présence d'une biologie antiphospholipides peut être suspectée sur l'allongement spontané du TCA qui peut être dû à la présence d'un anticoagulant circulant (l'efficacité du traitement par héparine ne devant donc pas se juger sur le TCA mais sur l'héparinémie), sur la notion de sérologie syphilis dissociée (lors d'une éventuelle grossesse antérieure par exemple), et au plan clinique sur les antécédents obstétricaux (fausses couches, mort fœtale, prééclampsie notamment) ou thrombotiques, ou sur une histoire familiale de lupus ou de SAPL.
- La pierre angulaire du traitement du CAPS est l'anticoagulation qui doit être maintenue même en cas de thrombopénie profonde, d'hémorragie intra-alvéolaire, « d'hématome » des surrénales, toutes ces situations étant la conséquence de la microangiopathie thrombotique. Les corticoïdes et, soit les immunoglobulines intraveineuses, soit les échanges plasmatiques, sont associés à l'anticoagulation.

N. Costedoat-Chalumeau[1] (✉), G. Geri[2] et J.-C. Piette[3] – 1. Université Paris Descartes, Centre de Référence maladies auto-immunes et systémiques rares, service de médecine interne Pôle médecine, Hôpital Cochin, AP-HP, 75679 Paris Cedex 14 – 2. Université Paris Descartes, service de réanimation médicale, Hôpital Cochin, AP-HP, 75679 Paris Cedex 14 – 3. Centre de Référence national pour le lupus systémique et le syndrome des antiphospholipides, Hôpital Pitié-Salpêtrière, service de médecine interne, AP-HP et Université Marie Curie 75013 Paris – e-mail : nathalie.costedoat@gmail.com

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

15

Introduction

La présence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) peut amener un patient à être pris en charge aux urgences ou hospitalisé en unités de soins intensifs du fait des différentes atteintes thrombotiques, des complications obstétricales voire des complications iatrogènes (surdosage en antivitamines K). Surtout, le SAPL peut se présenter sous la forme d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS), parfois inaugural et dont le pronostic est mauvais en l'absence de traitement adapté. Sa reconnaissance par le médecin urgentiste est donc particulièrement importante.

Dans ce chapitre, nous ferons un rappel sur le SAPL puis développerons plus particulièrement le CAPS.

Généralités sur le syndrome des antiphospholipides

Définitions

Le SAPL est défini par l'association de manifestations thromboemboliques ou obstétricales et d'anticorps antiphospholipides durables (anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiolipine IgG ou IgM à titre moyen ou élevé et/ou anticorps anti-β2-glycoprotéine-1 IgG ou IgM) sur au moins deux prélèvements espacés de plus de 12 semaines [1] (cf. critères de classification, tableau I). Les autres manifestations possibles sont cutanées [2-4], neurologiques (convulsions et chorée [5, 6]), hématologiques (thrombopénie et anémie hémolytique), surrénaliennes ou valvulaires [7, 8]. Surtout, le SAPL peut se présenter sous la forme d'un CAPS (cf. ci-dessous) [9].

On parle de « SAPL primaire » voire de « syndrome de Hughes » lorsque le SAPL est isolé. Quand le patient a une autre maladie auto-immune (le plus souvent un lupus systémique complet ou incomplet), on parle de « SAPL associé». Comme il n'y a pas de lien de causalité entre la maladie auto-immune et le SAPL, il est préférable d'éviter l'emploi du terme « SAPL secondaire ». Environ 40 % des patients ayant un lupus systémique ont des anticorps antiphospholipides mais, parmi eux, moins de 40 % présenteront un événement thrombotique [8]. Rappelons que les anticorps antiphospholipides sans manifestations cliniques (thrombose ou accident obstétrical) ne permettent pas de parler de SAPL.

Tableau I – Consensus international sur les critères de classification du SAPL défini [1].

Critères cliniques	Critères biologiques
1. Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire) ≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles **2.** Morbidité obstétricale ≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10e semaine d'aménorrhée OU ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal à ou avant la 34e semaine d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire OU ≥ 3 fausse couches consécutives inexpliquées avant la 10e semaine d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques.	**1.** Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M, à un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL ou > 99e percentile par une méthode standardisée ELISA) **2.** Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH). **3.** Anticorps anti-β2-glycoprotéine-1 IgG et/ou M à un titre > 99e percentile, par une méthode standardisée ELISA
Il suffit d'un critère clinique et d'un critère biologique avec les restrictions suivantes : le critère biologique doit être présent sur 2 examens à au moins 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'événement clinique.	

Présentations cliniques

Au sein de ce syndrome, il est possible de distinguer des sous-groupes cliniques caractérisés par des manifestations obstétricales isolées (« SAPL obstétrical »), des manifestations thrombotiques artérielles (« SAPL artériel », d'expression surtout neurologique) ou des manifestations thrombotiques veineuses (« SAPL veineux »). Le livedo, les valvulopathies et l'atteinte rénale microangiopathique sont statistiquement associés au phénotype artériel, dont les manifestations sont souvent différées de plusieurs années [3, 10]. Celui-ci comporte volontiers une traduction clinique plus sévère et il justifie probablement une attitude thérapeutique plus agressive. Notons que ces manifestations ne sont, bien sûr, pas exclusives.

Le SAPL obstétrical est défini par la survenue d'au moins trois fausses couches spontanées consécutives avant 10 semaines d'aménorrhée, d'une mort fœtale ou d'une naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée liée à une pré-éclampsie, une éclampsie, ou à une insuffisance placentaire sévère (retard de croissance intra-utérin, oligoamnios). Au cours de la grossesse, le SAPL peut également se compliquer d'hématome rétroplacentaire, d'un syndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) et

de thromboses qui peuvent parfois s'intégrer dans le cadre d'un CAPS [11]. Notons que le pronostic de ces grossesses est grandement amélioré par une prise en charge multidisciplinaire en milieu spécialisé, qui commence par une consultation préconceptionnelle permettant de rechercher les rares contre-indications et d'optimiser le traitement. Celui-ci repose sur l'aspirine associée à l'héparine dont la posologie varie selon les antécédents de la patiente [11]. La surveillance, initialement mensuelle mais parfois extrêmement rapprochée à l'approche du terme, est clinique, biologique et échographique avec réalisation d'examens Doppler utérin et ombilical pour dépister la présence de notchs (incisure proto-diastolique) qui sont prédictifs de complications vasculaires placentaires [12].

Anticorps antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides regroupent une famille hétérogène d'anticorps dirigés essentiellement contre des protéines associées aux phospholipides, principalement la β2-glycoprotéine-1.
La présence d'un anticoagulant circulant ne s'acompagne pas d'un risque hémorragique, comme pourrait le laisser croire l'allongement des temps de coagulation observé *in vitro* [13]. En effet, seuls les rares anticoagulants circulants dont la cible antigénique est la prothrombine et qui entraînent une hypoprothrombinémie (LA-hypoprothrombinemia syndrome) peuvent s'accompagner de manifestations hémorragiques [14].
Le risque de thromboses ou de complications obstétricales n'est pas le même selon le type d'anticorps retrouvé. Ainsi, l'anticoagulant circulant a le plus fort pouvoir pathogène et l'association des trois marqueurs (anticoagulant circulant, anticorps anti-cardiolipine et anticorps anti-β2-glycoprotéine-1) augmente encore le risque thrombotique et obstétrical [8, 15, 16]. En revanche, la positivité isolée des IgM anti-cardiolipine (sans IgG anti-cardiolipine ni anticoagulant circulant) est très rare.
Notons que la présence d'un anticoagulant circulant peut être suspectée sur l'allongement du TCA, mais que la normalité du TCA n'exclut pas sa présence dans un autre système comme le temps de venin de vipère Russell dilué (ou dRVVT).

Principes du traitement du syndrome des antiphospholipides

Les principes du traitement du SAPL ont fait l'objet d'un consensus récent [15, 17]. La prescription d'aspirine en prévention primaire est recommandée chez les patients lupiques ayant une biologie antiphospholipides persistante (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipine ou anticorps anti-β2-glycoprotéine-1 à un taux significatif) sans manifestations cliniques (donc sans SAPL). La

prévention secondaire des thromboses repose sur une anticoagulation très prolongée. Un INR entre 2 et 3 semble suffisant dans les formes veineuses. En cas d'atteinte artérielle, l'attitude est plus discutée [18] et nous proposons de viser un objectif d'INR compris entre 3 et 3,5. La survenue d'une récidive artérielle malgré une anticoagulation dans la cible thérapeutique en l'absence d'erreur manifeste (prescription d'œstroprogestatifs par exemple) conduit à l'adjonction d'aspirine. Finalement, la prévention du CAPS est un point essentiel (tableau II).

Dans cette optique de long terme, il faut être particulièrement vigilants vis-à-vis des coprescriptions même brèves susceptibles d'induire une franche majoration de l'INR [19, 20], et notamment du métronidazole (Flagyl®, Rodogyl®, Birodogyl®) ou des bolus de méthylprednisolone (Solumédrol®) [21]. Rappelons enfin l'importance de la prise en charge d'éventuels facteurs de risque thrombotique associés, présents chez environ 50 % des patients ayant un SAPL [8] et de la prise en charge globale (carnet d'anticoagulants, éducation thérapeutique pour la surveillance de l'INR, fréquence des consultations en phase chronique).

Tableau II – Prévention du syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides (CAPS) en période périopératoire, d'après [22] modifié. L'intérêt de ces mesures est renforcé en cas d'antécédent de CAPS.

Évaluation préopératoire
– L'allongement du TCA dû à l'anticoagulant circulant n'est pas une contre-indication à la chirurgie. – La thrombopénie modérée du SAPL ne nécessite pas de traitement spécifique et ne protège pas de la thrombose. – La décision d'un geste chirurgical ou de procédures invasives doit reposer sur une indication formelle en l'absence d'alternative.
Précautions périopératoires
– Réduire au minimum les manipulations intravasculaires (voies d'accès et surveillance). – Ne pas prendre la tension au brassard trop fréquemment pour réduire au minimum la stase veineuse distale. – Éviter les garrots. – Tout événement anormal doit faire suspecter un phénomène thrombotique. – Un collapsus peut traduire une insuffisance surrénale aiguë parfois révélatrice du CAPS.
Anticoagulation périopératoire
– Réduire les périodes sans anticoagulation au strict minimum. – Utiliser les moyens mécaniques de prévention des thromboses veineuses. – Reprendre le traitement antithrombotique en postopératoire, le plus tôt possible. – Savoir que le patient peut développer une récidive de thrombose malgré un traitement anticoagulant adapté. – Prendre en charge les patientes avec un SAPL exclusivement obstétrical comme si elles avaient un antécédent thrombotique.

15

Examens paracliniques immédiats en cas de CAPS
– NFS plaquettes, réticulocytes, haptoglobine, LDH, schizocytes. – TP, TCA, produits de la dégradation de fibrine, fibrinogène, D-dimères. – Créatininémie, protéinurie, créatininurie, recherche d'hématurie. – Test de Coombs. – Troponine, pro-BNP. – Hémocultures recherchant un facteur déclenchant infectieux. – Cortisolémie voire test au synacthène. – Imagerie des surrénales (scanner voire IRM) si douleur abdominale, normo- ou hypotension artérielle ou insuffisance surrénalienne. – Échographie cardiaque si anomalies cliniques, électrocardiographiques ou biologiques (troponine, pro-BNP). – IRM cérébrale si manifestations neurologiques centrales.
Examens paracliniques dont les résultats sont différés
– Recherche d'un anticoagulant circulant, anticorps anti-cardiolipine ou anticorps anti-β2-glycoprotéine-1 – Facteurs antinucléaires et si positifs : anticorps anti-ADN natifs (Elisa et Farr), anticorps anti-ECT (ou ENA ou antigènes nucléaires solubles) – C3, C4, CH50
Traitement du CAPS et orientation immédiats
– Anticoagulation (même si la thrombopénie initiale est sévère) par héparine de bas poids moléculaire (ou héparine non fractionnée si l'insuffisance rénale est marquée). Si le patient a un anticoagulant circulant, la surveillance du traitement par héparine se fera sur l'héparinémie. Le relais par les AVK doit être entrepris dès que la situation semble durablement contrôlée et que la perspective d'un geste chirurgical paraît exclue. – Corticothérapie habituellement débutée par des bolus de méthylprednisolone. – Échanges plasmatiques initialement quotidiens ou immunoglobulines intraveineuses habituellement perfusées sur 4 ou 5 jours, la dose usuelle totale étant de 2 g/kg. – Aspirine après correction partielle de la thrombopénie. – Cyclophosphamide si lupus systémique en poussée. – Traitement de l'éventuel facteur déclenchant, notamment infectieux. – Mesures de réanimation symptomatiques : ventilation mécanique, épuration extrarénale, voire assistance circulatoire.
Traitement différé
– Anticoagulation au long cours visant un INR au moins égal à 3 à ne jamais interrompre, parfois associée à l'aspirine. – Traitement substitutif d'une éventuelle insuffisance surrénale. – Éducation des patients aux mesures préventives pour éviter une récidive du CAPS (traitement précoce des infections, parfait encadrement d'un éventuel geste chirurgical avec prise en charge périopératoire restreignant à une durée vraiment minimale la période de suspension éventuelle de l'anticoagulation, relais par héparine à dose efficace lors de la réalisation de certains examens complémentaires qui seraient obligatoire, pendant la grossesse : suspension minimale de l'héparinothérapie lors de l'accouchement).

Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est caractérisé par l'apparition rapide de thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation en présence d'anticorps antiphospholipides [23, 24]. En quelques jours, survient un tableau de défaillance multiviscérale pouvant associer un syndrome de détresse respiratoire, une atteinte rénale avec hypertension artérielle sévère, une atteinte neurologique centrale, une myocardiopathie et des manifestations digestives ou cutanées conduisant généralement le patient en unité de soins intensifs. Des macrothromboses artérielles ou veineuses peuvent parfois s'y associer. Le nombre de cas rapportés a nettement augmenté depuis sa description initiale (moins de 10 cas en 1992, 50 cas en 1998, 130 cas en 2001, et plus de 300 cas en 2008).

Le CAPS est une pathologie du sujet jeune (âge moyen de survenue : 37 ± 14 ans), qui touche les femmes dans 72 % des cas. Le CAPS est souvent inaugural du SAPL (46 %).

Il existe dans plus de la moitié des cas (53 %) des facteurs précipitant l'apparition du CAPS. Ces facteurs peuvent s'associer entre eux. Il peut s'agir d'une infection (22 %), d'une intervention chirurgicale (10 %), de l'arrêt ou de la mauvaise équilibration du traitement anticoagulant (8 %), d'une grossesse (7 %), d'une prise médicamenteuse (7 %) notamment œstroprogestatifs, d'un cancer (5 %) ou d'une poussée lupique (3 %) [25]. L'existence éventuelle d'un facteur favorisant le CAPS ne semble pas associée à une modification du risque de mortalité [24].

Critères de classification

Des critères de classification du CAPS ont été établis lors d'un consensus international publié en 2003 [26] (tableau III). Rappelons que ces critères de classification servent plus à constituer des cohortes homogènes de patients qu'à porter le diagnostic de CAPS à l'échelon individuel [27].

En 2010, ces critères ont été légèrement modifiés lors du 13e congrès sur le SAPL (à Galveston, États-Unis). Par analogie avec les modifications des critères du SAPL, le critère biologique du CAPS (critère n° 4) inclut maintenant les anticorps anti-β2-glycoprotéine-1 (anti-β2GP1) et nécessite un contrôle de la biologie antiphospholipides après au moins 12 semaines (au lieu de 6) [28].

15

Tableau III – Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : consensus international sur les critères de classification [26].

Critères de classification : 1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus. 2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine. 3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu. 4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anti-cardiolipine).
CAPS certain : présence des 4 critères
CAPS probable : – Présence des critères 2, 3 et 4 mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus – Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS – Présence des critères 1, 2 et 4 – Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3e événement clinique 1 semaine à 1 mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant.
L'atteinte rénale est définie par une augmentation de 50 % de la créatinine, une HTA sévère (> 180/100 mmHg) et/ou une protéinurie > 0,5 mg/24 heures. Notons que l'atteinte hématologique ne compte pas comme un « organe » atteint [28]. En 2010, ces critères ont été en partie revus par un groupe d'expert lors du 13e congrès sur le SAPL (à Galveston, États-Unis). Par analogie aux modifications des critères du SAPL, le critère biologique du CAPS (critère n° 4) inclut maintenant les anticorps anti-β2GP1 et nécessite un contrôle de la biologie antiphospholipides après au moins 12 semaines (au lieu de 6) [28].

Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels du CAPS sont [27, 28] :

– Les autres microangiopathies thrombotiques au premier rang desquelles le purpura thrombotique thrombopénique (PTT) caractérisé par une consommation importante des plaquettes et la présence de nombreux schizocytes, alors que les anticorps antiphospholipides sont absents ou se limitent à un faible titre d'anticorps anti-cardiolipine. En revanche, la présence de schizocytes n'est pas rare au cours du CAPS. La survenue concomitante d'un événement macrothrombotique veineux ou artériel, la présence d'un anticoagulant circulant, la positivité du test de Coombs érythrocytaire doivent orienter vers le CAPS. Les similitudes du CAPS avec le PTT nous ont conduit à doser la protéase clivant le facteur von Willebrand (ADAMTS-13) dans

ce contexte. Nous avons rapporté le cas de deux patientes ayant un SAPL primaire associé à un authentique PTT avec, comme attendu, un effondrement de l'ADAMTS-13 [29]. Ces patientes ne répondaient pas aux critères de CAPS. Dans cette même étude, 20 patients témoins ayant un SAPL isolé n'avaient pas d'effondrement de l'ADAMTS-13 [29]. Chez d'autres patients ayant un CAPS isolé, l'ADAMTS-13 n'était pas non plus effondrée (données non publiées). Ceci apporte un argument supplémentaire pour différencier ces deux pathologies.

– La thrombopénie induite par l'héparine (TIH), qui peut s'accompagner de thromboses veineuses, artérielles ou microcirculatoires avec notamment atteinte des surrénales et/ou coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). La présence d'autoanticorps anti-PF4 est parfois détectée en ELISA chez des patients avec SAPL et/ou lupus systémique en l'absence d'exposition à l'héparine, les titres pouvant être proches de ceux observés dans les TIH. Mais dans tous les cas, les tests fonctionnels (agrégation plaquettaire en présence d'héparine ou relargage de sérotonine radio-marquée) sont négatifs au cours du SAPL [30].

– La CIVD aiguë, surtout lorsqu'elle survient dans un contexte de sepsis sévère, ce d'autant qu'elle a été rapportée dans 15 % des cas du registre des CAPS.

– Le syndrome HELLP sachant qu'il peut précéder la survenue d'un authentique CAPS, souvent après un intervalle libre [31] (et données personnelles non publiées).

Les autres diagnostics différentiels incluent l'endocardite marastique, les manifestations associées aux myxomes de l'oreillette gauche, aux cryoglobulines et cryofibrinogènes ainsi que la maladie des emboles de cholestérol [25].

Physiopathologie

Les aspects généraux de la physiopathologie du SAPL ont été publiés récemment [32]. Rappelons l'existence d'une homologie de structure entre la partie de la β2GP1 reconnue par les anti-β2-GP1 et certaines séquences peptidiques virales ou bactériennes [25, 33-35]. Le fréquent déclenchement d'un CAPS à l'occasion d'une infection pourrait s'expliquer par une activation des cellules endothéliales par les anti-β2GP1, conduisant à l'acquisition d'un phénotype procoagulant et prothrombotique et au relargage de molécules d'adhésion. Cette activation, qui mettrait en jeu le Toll-like Receptor 4, semble similaire à celle qui est induite par les lipopolysaccharides bactériens [36]. Il en résulte :

– une production explosive de cytokines par les organes lésés, notamment TNF alpha, interleukine (IL)-1, IL6 et *macrophage-migration inhibitory* factor [36, 37] ;

– une réponse inflammatoire systémique (SIRS des Anglo-Saxons) secondaire au relargage de cytokines. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'encéphalopathie et la dysfonction myocardique rentrent probablement en partie dans ce cadre [27] ;

– une augmentation de synthèse de facteur tissulaire par les monocytes.

La thrombose elle-même entretiendrait le processus thrombotique avec génération excessive de thrombine et de fibrine associée à une diminution de la fibrinolyse par augmentation de synthèse de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène [36].

Manifestations cliniques du syndrome catastrophique des antiphospholipides

Les manifestations cliniques résultent de deux facteurs : l'étendue des thromboses et les manifestations du SIRS [36]. Tous les organes peuvent être atteints car l'atteinte microcirculatoire est très prédominante bien que non exclusive. La combinaison la plus fréquente est l'association d'une atteinte rénale, cardiaque et pulmonaire [27].

Les manifestations inaugurales sont variées : atteinte pulmonaire (24 %), neurologique (18 %) ou rénale (18 %) [25].

Atteinte rénale

Elle touche 71 % des patients [25] selon les critères clinico-biologiques usuels, mais il est probable qu'elle est presque constante anatomiquement. Cette néphropathie vasculaire aiguë se manifeste par une hypertension artérielle (HTA) souvent sévère voire maligne, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique, ainsi que par une insuffisance rénale aiguë, inconstante, d'importance très variable, mais pouvant nécessiter rapidement le recours à la dialyse [23, 24, 38]. Si l'obtention d'une histologie est jugée indispensable, elle sera généralement réalisée par voie transjugulaire chez ces patients souvent thrombopéniques et qui nécessitent une anticoagulation efficace permanente. L'examen met en évidence des thrombus fibrineux récents siégeant dans les capillaires glomérulaires et les artérioles, comme au cours des autres microangiopathies thrombotiques [39]. Une récupération plus ou moins complète de la fonction rénale survient le plus souvent en quelques semaines, mais chez une de nos patientes un délai supérieur à 6 mois a été nécessaire pour cesser l'hémodialyse. La possibilité de très lentes récupérations justifie l'attentisme avant de discuter une éventuelle transplantation rénale, dont les risques sont très élevés dans ce contexte.

Atteinte pulmonaire

C'est une manifestation fréquente du CAPS (64 %) [25]. Elle se présente le plus souvent sous la forme d'un SDRA dont la mortalité est proche de 40 % [23, 24, 27]. La survenue d'une embolie pulmonaire est beaucoup moins fréquente (15 %). En pratique, il est bien difficile d'identifier la part respective d'une infection parfois causale, des microthromboses diffuses, de la défaillance ventriculaire gauche et du SIRS dans la genèse de ces manifestations.

Une étude a repris les 47 cas de CAPS avec SDRA survenus chez 220 patients du registre [40]. Aucune différence en termes d'âge, de sexe, de facteurs favorisants, de manifestations cliniques autres ou de mortalité n'était notée entre les CAPS avec et sans SDRA. Quand il était disponible, l'examen anatomopathologique pulmonaire retrouvait des lésions de microangiopathie thrombotique diffuse, des lésions de dommage alvéolaire diffus (avec notamment formation de membranes hyalines) et plus rarement d'hémorragie intra-alvéolaire. Les auteurs concluaient à la nécessité d'évoquer le diagnostic de CAPS lorsqu'un SDRA survient chez un patient ayant un SAPL connu [40]. La survenue d'une hémorragie intra-alvéolaire chez un patient atteint de lupus doit également faire évoquer un CAPS.

Atteinte neurologique centrale

Elle est fréquente (62 %) au cours du CAPS, prenant la forme d'une souffrance encéphalique diffuse se traduisant par des troubles de la vigilance, un syndrome confusionnel, ou plus rarement des céphalées ou des convulsions [24, 25]. Elle résulte de microthromboses disséminées, de l'HTA et du SIRS. La survenue de macro-infarctus cérébraux constitués est plus rare. Au cours du lupus systémique, l'apparition d'une HTA sévère peut se traduire par un tableau d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) dont la présence peut parfois faire évoquer à tort la constitution d'un CAPS [41].

Atteinte myocardique

L'atteinte myocardique (51 % des cas) responsable d'insuffisance cardiaque résulte des mêmes mécanismes intriqués. La survenue d'un infarctus myocardique secondaire à l'occlusion proximale d'une artère coronaire est possible mais moins fréquente [23-25]. L'échographie quantifie la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et visualise parfois la présence d'une valvulopathie préalable [25]. Bien que ce paramètre biologique n'ait pas été inséré dans la récente actualisation de l'algorithme diagnostique du CAPS [42], nous pensons que l'élévation de la troponine constitue un marqueur intéressant de cette atteinte viscérale.

Atteinte cutanée

Elle est très fréquente (50 % des cas) et revêt des aspects divers. Le livedo ramifié non infiltré constitue la manifestation dermatologique la plus fréquente du SAPL [2, 3] mais sa présence n'a pas toujours été identifiée préalablement et son diagnostic est parfois difficile chez un malade en réanimation. D'autres manifestations sont contemporaines du CAPS : nécroses cutanées, gangrène ischémique des extrémités, purpura ou hémorragies sous-unguéales en flammèches [23-25]. La réalisation d'une biopsie cutanée permet souvent d'obtenir la preuve histologique d'une microthrombose, requise pour le diagnostic du CAPS (tableau III).

Atteinte abdominale

Elle est très hétérogène : atteinte hépatique de mécanismes divers (33 % des cas, certains patients avec CAPS répondant aux critères du HELLP syndrome), atteinte du tube digestif (25 % des cas, principalement sous la forme de douleurs abdominales ischémiques avec parfois survenue d'une complication à type de saignement ou de perforation) ou une atteinte splénique (19 % des cas) [23-25]. La survenue d'une pancréatite (8 % des cas) ou d'une nécrose ischémique de la paroi d'une vésicule biliaire alithiasique a également été rapportée [25, 43, 44].

Atteinte surrénalienne

Elle n'est pas rare (13 % des cas). Le diagnostic de nécrose surrénalienne doit être systématiquement évoqué devant une normo- ou une hypotension artérielle « paradoxale » au cours d'un CAPS, *a fortiori* s'il existe des douleurs abdominales ou lombaires. En l'absence de corticothérapie préalable pour un lupus associé, cette atteinte se traduit par une insuffisance surrénalienne aiguë, sinon elle est découverte lors de la réalisation d'un scanner abdominal. Elle s'explique probablement par une thrombose bilatérale des veines surrénaliennes responsable de la constitution d'un infarctus veineux (ou infarcissement hémorragique) surrénalien donnant un aspect « d'hématome » de la surrénale. Cette atteinte généralement bilatérale entraîne une insuffisance surrénalienne habituellement définitive. L'imagerie abdominale montre initialement deux grosses surrénales évoluant secondairement vers l'atrophie. Cette atteinte, classique lors des méningococcémies, est parfois aussi rencontrée lors des TIH. Dans une large étude rétrospective consacrée aux atteintes surrénaliennes au cours du SAPL, celles-ci étaient contemporaines d'un CAPS dans un tiers des cas et comportaient une mortalité de 36 % [45].

Autres atteintes

D'autres atteintes ont été décrites, notamment rétinienne (7 % des cas), neurologique périphérique (5 %), médullaire à type de

nécrose diffuse de la moelle osseuse (4 %), utérine, testiculaire, thyroïdienne ou œsophagienne [25]. Ces données provenant d'un registre, certaines atteintes non systématiquement recherchées sont probablement sous-estimées.
Enfin, bien que les macrothromboses soient au second plan au cours du CAPS, la survenue d'une thrombose veineuse ou artérielle périphérique a été notée dans 23 et 11 % des cas respectivement [25].

Manifestations biologiques du syndrome catastrophique des antiphospholipides

Les manifestations biologiques comportent d'une part les anomalies durables liées au SAPL parfois associé à un lupus et les anomalies non spécifiques contemporaines du processus de microangiopathie aiguë.
Sauf rares exceptions, la biologie antiphospholipides est explicite : un anticoagulant circulant est présent chez 82 % des patients du registre et les anticorps anti-cardiolipine sont positifs en IgG ou en IgM dans 83 % et 38 % des cas respectivement. Enfin, 66 % des patients du registre ont des facteurs anti-nucléaires [25], ce qui reflète la fréquence d'un lupus sous-jacent, qu'il soit complet ou non. La recherche de ces anomalies est impérative devant tout tableau de microangiopathie thrombotique diffuse, en particulier s'il existe un antécédent de thrombose, d'accident obstétrical, de « fausse sérologie syphilitique » ou bien une histoire familiale de lupus ou de SAPL.
Les anomalies contemporaines de la microangiopathie aiguë associent :

– une thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes par mm^3 (46 % des cas), qui peut en fait résulter d'un autre mécanisme : activation de la coagulation ou origine auto-immune ;

– une anémie hémolytique mécanique (35 %) avec présence de schizocytes dans 16 % des cas, ce chiffre étant sans doute sous-estimé [46]. Lorsqu'ils sont présents, les schizocytes sont généralement moins abondants que dans le PTT [37] ;

– une augmentation des D-dimères, souvent importante et reflétant le processus thrombotique ;

– les stigmates biologiques d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), présents dans 15 % des cas [25]. Ils associent une thrombopénie inférieure à 100 G/L, un allongement du temps de Quick, une augmentation des produits de la dégradation de fibrine ou des D-dimères et une diminution du taux de fibrinogène (inférieure à 1 g/L).

15

Mortalité

La mortalité globale du CAPS est classiquement très élevée, de l'ordre de 44 % [23-25]. Dans la série de Bucciarelli *et al.* [24], elle résultait principalement de l'atteinte neurologique centrale (27 % ; dont accidents vasculaires cérébraux ischémiques dans 18 % des cas), de l'insuffisance cardiaque terminale (20 %), des infections (20 %) et de la défaillance multiviscérale (17 %).

Au plan pronostique, la mortalité n'était pas liée au sexe, à l'existence d'un facteur favorisant, au nombre d'organes atteints ou aux éléments biologiques (CIVD, thrombopénie). En revanche, la mortalité du CAPS était accrue en présence d'une atteinte cardiaque, pulmonaire, rénale, splénique ou surrénalienne, en cas de lupus systémique associé et surtout en l'absence de traitement anticoagulant (mortalité sans traitement anticoagulant : 78 % *versus* 37 % avec, $p < 0{,}0001$) [24, 27].

La comparaison des patients du registre ayant un SAPL primaire (n = 127) avec ceux ayant un SAPL associé à un lupus systémique (n = 103) a montré que l'existence d'un lupus était associée en analyse multivariée à une mortalité significativement augmentée après ajustement sur l'âge, le sexe, l'atteinte clinique et le traitement. Selon ces données rétrospectives, l'utilisation du cyclophosphamide était associée à une amélioration de la survie chez les malades avec lupus alors qu'à l'inverse la mortalité était accrue en cas de SAPL primaire [47].

L'analyse des patients traités pour CAPS avant et après 2001 a montré une diminution significative de la mortalité qui est passée de 53 % à 33 % [27]. Une analyse en régression logistique a permis d'attribuer cette réduction au plus jeune âge des patients inclus dans le registre et surtout à l'utilisation plus fréquente à partir de 2001, de l'association comprenant des anticoagulants, des corticoïdes et soit des échanges plasmatiques, soit des immunoglobulines intraveineuses (IGIV), notamment du fait des recommandations publiées à cette époque [24, 26]. Dans notre expérience, la mortalité peut être réduite à 10 % dans les services de réanimation habitués à la prise en charge de ces malades complexes.

Une étude sur les patients qui survivent à un épisode de CAPS a été publiée en 2003 [48]. Sur les 58 patients « survivants » qui ont pu être étudiés, 66 % n'ont pas développé d'autres épisodes thrombotiques après un suivi médian de 54 mois (extrêmes : 12-186). La grande majorité de ces patients étaient traités par AVK. Dix-neuf pour cent ont présenté une nouvelle thrombose (généralement malgré ce traitement) mais étaient vivants et 16 % sont décédés, majoritairement du fait d'un événement thrombotique ou des conséquences à moyen terme de l'épisode de CAPS [47]. Au total, environ un quart des patients a présenté un nouvel épisode thrombotique malgré le traitement anticoagulant et

celui-ci est souvent survenu (40 %) à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Ceci souligne l'importance de la prise en charge périopératoire de ces patients à très haut risque. Dans cette étude, 8 des 58 patients survivants avaient des séquelles importantes : 3 avaient une insuffisance cardiaque majeure, 3 une insuffisance rénale (terminale dans 2 cas), un avait une arythmie symptomatique et le dernier des séquelles motrices avec troubles visuels [48]
Le taux de récidive du CAPS est faible, de l'ordre de 3 % avec un total de 35 épisodes chez 9 patients, un patient ayant présenté 17 rechutes, ce qui est tout à fait exceptionnel [49]. Dans une étude antérieure de 3 patients ayant présenté un total de 7 rechutes, le délai médian entre les épisodes était de 12,5 mois (extrêmes 2,5 à 48). Une anémie hémolytique mécanique était présente au cours de 5 des 7 épisodes. La présence de schizocytes pourrait donc être un marqueur de risque de récidive [50], ce que semblent confirmer des données plus récentes [49].

Traitement

Comme nous l'avons vu, l'analyse des données issues du registre de CAPS a clairement montré que l'utilisation d'un traitement anticoagulant efficace réduisait significativement le risque de décès malgré ses risques potentiels chez un patient thrombopénique porteur d'une HTA sévère. L'utilisation des autres traitements considérés individuellement n'a pas montré de différence significative en termes de mortalité. Néanmoins, l'association des anticoagulants, des corticoïdes et, soit des échanges plasmatiques, soit des IGIV, était associée à une survie accrue (78 % et 69 % respectivement). Il s'agit donc du traitement actuellement recommandé [27].
L'anticoagulation doit être introduite même si la thrombopénie initiale est sévère. Une thrombopénie profonde ne doit pas constituer un obstacle à l'anticoagulation curative mais la surveillance de tout symptôme hémorragique est essentielle. La transfusion de culots plaquettaires peut être envisagée en cas de saignement lié à une thrombopénie sévère, tout en maintenant l'anticoagulation curative. Les héparines de bas poids moléculaire sont contre-indiquées si l'insuffisance rénale est marquée, l'héparine non fractionnée étant alors utilisée. Si le patient a un anticoagulant circulant, la surveillance du traitement par héparine ne doit pas se faire sur le TCA mais sur l'héparinémie. Dans ce contexte, la majoration de la thrombopénie pose la difficile question de l'existence d'une TIH. Cette éventualité, rare en pratique, peut conduire à remplacer l'héparine par un autre antithrombotique.
La corticothérapie est habituellement débutée par des bolus de méthylprednisolone. En l'absence de lupus, elle vise à traiter les

manifestations de SIRS et sa prescription est de courte durée sauf en cas de nécrose des surrénales où elle est ultérieurement donnée à doses substitutives [37].

Les échanges plasmatiques sont initialement quotidiens puis ils sont espacés lorsque la situation est stabilisée. Ils paraissent particulièrement indiqués en présence de schizocytes, et sont alors couplés avec l'administration de plasma frais congelé par analogie avec le traitement du PTT [49], l'aspirine étant associée après correction partielle de la thrombopénie. Les IGIV sont préférées lorsque la situation hémodynamique est instable, notamment du fait d'une atteinte cardiaque sévère ou lorsque la thrombopénie prédomine [37]. Compte tenu du risque de majoration de l'insuffisance rénale, voire d'accidents thrombotiques, les IGIV sont habituellement perfusées sur 4 ou 5 jours, la dose usuelle totale étant de 2 g/kg [37].

Comme nous l'avons vu, l'utilisation du cyclophosphamide n'est associée à une amélioration de la survie que si le CAPS survient au cours d'un lupus systémique. Ce traitement parentéral est donc exclusivement réservé à ces cas [47].

D'autres traitements ont été récemment proposés, mais leur évaluation n'est pas encore possible aujourd'hui :

– anticorps anti-CD20 (rituximab), également en cours d'étude au cours du PTT. Quelques cas ont rapporté leur intérêt au cours du CAPS [51, 52]. L'emploi du rituximab peut effectivement être proposé initialement quand la thrombopénie est profonde, mais l'effet sur la réduction du titre des anticorps antiphospholipides est différé et inconstant ;

– l'eculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément qui a été évalué avec succès dans la prévention de récidive du CAPS lors d'une transplantation rénale [52, 53]. Son emploi lors de la phase aiguë du CAPS mériterait d'être testé ;

– diverses molécules actives sur la coagulation ou la fibrinolyse, notamment analogues des prostacyclines, défibrotide, voire ancrod [49].

Lorsqu'il est possible, le traitement de l'éventuel facteur déclenchant, notamment infectieux, est bien sûr indispensable.

Le traitement symptomatique comporte la ventilation mécanique (nécessaire dans 14 % des cas) [24], l'épuration extrarénale et les mesures de réanimation symptomatiques. Le recours à des techniques de réanimation lourde telles que l'assistance circulatoire doit être envisagé en cas de défaillance circulatoire voire respiratoire réfractaire aux techniques conventionnelles. En effet, malgré les difficultés liées aux risques thrombotique et hémorragique, le caractère réversible sous traitement spécifique reste un argument fort pour le recours à ces techniques. Le succès de celle-ci reste toutefois exceptionnel et rapporté de manière isolée dans la littérature [54].

Conclusion

La meilleure connaissance du CAPS et l'amélioration de sa prise en charge ont permis d'améliorer significativement son pronostic en permettant un diagnostic plus précoce et un recours plus rapide aux thérapeutiques spécifiques. L'éducation thérapeutique des malades avec SAPL et la prévention du CAPS à l'occasion de gestes chirurgicaux, de l'accouchement ou de certains examens complémentaires devraient permettre à l'avenir de réduire son incidence [9].

Références

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T *et al.* (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 4: 295-306
2. Frances C, Barete S and Soria A (2012) Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides. Rev Med Interne 33: 200-5
3. Frances C, Niang S, Laffitte E *et al.* (2005) Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. Arthritis Rheum 52: 1785-93
4. Frances C, Barete S and Soria A (2011) Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides. Rev Med Interne 33: 200-5
5. Reiner P, Galanaud D, Leroux G *et al.* (2011) Long-term outcome of 32 patients with chorea and systemic lupus erythematosus or antiphospholipid antibodies. Mov Disord 26: 2422-7
6. Reiner P, Piette JC, Leroux G *et al.* (2012) Choree, lupus et antiphospholipides. Rev Med Interne 33: 206-8
7. Wilson WA, Gharavi AE, Piette JC (2001) International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. Lupus 10: 457-60
8. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W *et al.* (2010) Antiphospholipid syndrome. Lancet 376: 1498-509
9. Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D *et al.* (2012) Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. Rev Med Interne 33: 194-9
10. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L *et al.* (2004) Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. Arthritis Rheum 50: 2569-79
11. Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V *et al.* (2012) Grossesse et syndrome des antiphospholipides. Rev Med Interne 33: 209-16
12. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D *et al.* (2006) The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 45: 332-8
13. Masliah-Planchon J and Darnige L (2012) Anticorps antiphospholipides et hemostase. Rev Med Interne 33: 181-8
14. M Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, *et al.* (2012) The Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome. Medicine (Baltimore) 91: 251-60

15. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I *et al.* (2011) Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus 20: 206-18
16. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C *et al.* (2010) Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 8: 237-42
17. Saadoun D, Piette JC, Wahl D *et al.* (2012) Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides. Rev Med Interne 33: 217-22
18. Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Denas G *et al.* (2011) High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS'. Autoimmun Rev:
19. Snaith A, Pugh L, Simpson CR *et al.* (2008) The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. Am J Cardiovasc Drugs 8: 207-12
20. Lane MA, Devine ST, McDonald JR (2012) High-risk antimicrobial prescriptions among ambulatory patients on warfarin. J Clin Pharm Ther 37: 157-60
21. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G *et al.* (2000) Potentiation of vitamin K antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone. Ann Intern Med 132: 631-5
22. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD (2002) Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. J Rheumatol 29: 843-849
23. Asherson RA, Cervera R, Piette JC *et al.* (1998) Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine (Baltimore) 77: 195-207
24. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G *et al.* (2006) Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. Autoimmun Rev 6: 72-5
25. Cervera R, Bucciarelli S, Plasin MA *et al.* (2009) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the « CAPS Registry ». J Autoimmun 32: 240-5
26. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG *et al.* (2003) Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 12: 530-4
27. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA *et al.* (2005) Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 64: 1205-9
28. Erkan D, Espinosa G and Cervera R (2010) Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. Autoimmun Rev 10: 74-9
29. Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A *et al.* (2004) Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 50: 3260-4
30. Pauzner R, Greinacher A, Selleng K *et al.* (2009) False-positive tests for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. J Thromb Haemost 7: 1070-4
31. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G *et al.* (2007) Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. Ann Rheum Dis 66: 740-6
32. Pasquali JL, Sibilia J, Poindron V *et al.* (2012) Aspects immunologiques du syndrome des antiphospholipides. Rev Med Interne 33: 189-93
33. Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M *et al.* (2009) The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. J Autoimmun 32: 1-6

34. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R *et al.* (2006) Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 65: 2-6
35. Sene D, Piette JC and Cacoub P (2009) Anticorps antiphospholipide, syndrome des anticorps antiphospholipides et infections virales. Rev Med Interne 30: 135-41
36. Espinosa G, Cervera R and Asherson RA (2007) Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis. A common link? J Rheumatol 34: 923-6
37. Cervera R and Group CRP (2010) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'. Lupus 19: 412-8
38. Lacueva J, Enriquez R, Cabezuelo JB *et al.* (1993) Acute renal failure as first clinical manifestation of the primary antiphospholipid syndrome. Nephron 64: 479-80
39. Nochy D, Daugas E, Droz D *et al.* (1999) The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. J Am Soc Nephrol 10: 507-18
40. Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA *et al.* (2006) The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. Ann Rheum Dis 65: 81-6
41. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N *et al.* (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. Lupus 17: 139-47
42. Erkan D, Patel S, Nuzzo M *et al.* (2008) Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. Rheumatology (Oxford) (47 Suppl 3): iii23-7
43. Dessailloud R, Papo T, Vaneecloo S *et al.* (1998) Acalculous ischemic gallbladder necrosis in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 41: 1318-20
44. Papo T, Le Thi Huong D, Godeau P *et al.* (1997) Pancréatites et maladies systémiques. Gastroenterol Clin Biol: 768-75
45. Espinosa G, Santos E, Cervera R *et al.* (2003) Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. Medicine (Baltimore) 82: 106-18
46. Cervera R, Bucciarelli S, Plasin MA *et al.* (2009) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the « CAPS Registry ». J Autoimmun 32: 240-5
47. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S *et al.* (2007) The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. J Rheumatol 34: 346-52
48. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G *et al.* (2003) Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. Ann Rheum Dis 62: 530-3
49. Cervera R (2010) Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 12: 70-6
50. Asherson RA, Espinosa G, Menahem S *et al.* (2008) Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. Semin Arthritis Rheum 37: 366-72
51. Iglesias-Jimenez E, Camacho-Lovillo M, Falcon-Neyra D *et al.* (2010) Infant with probable catastrophic antiphospholipid syndrome successfully managed with rituximab. Pediatrics 125: e1523-8
52. Espinosa G, Berman H, Cervera R (2011) Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev 10: 664-8
53. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA (2010) Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. N Engl J Med 362: 1744-5
54. Repesse X, Freund Y, Mathian A et al. (2010) Successful extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock due to the catastrophic antiphospholipid syndrome. Ann Intern Med 153: 487-8

Thrombopénies immunologiques

16

M. KHELLAF ET B. GODEAU

Points essentiels

- Il faut savoir évoquer une fausse thrombopénie due à l'agglutination *in vitro* des plaquettes en présence d'EDTA quand la thrombopénie est profonde et qu'il n'existe aucun signe hémorragique.
- Le diagnostic de thrombopénie immunologique repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et sur des examens biologiques simples et en particulier l'analyse du frottis sanguin. La réalisation d'un myélogramme n'est pas systématique.
- Le diagnostic de thrombopénie immunologique repose sur les éléments suivants : examen clinique normal en dehors des signes hémorragiques avec notamment absence d'organomégalie, thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées, frottis sanguin normal avec notamment absence de schizocytes, hémostase normale sans signe de consommation.
- La thrombopénie interprétée isolément ne permet pas d'apprécier la gravité et le degré d'urgence qui reposent avant tout sur l'importance des signes hémorragiques et sur le terrain (âge, comorbidité, prise de médicaments modifiant l'hémostase).
- Le traitement de première ligne repose sur les corticoïdes. Les immunoglobulines intraveineuses sont réservées aux formes sévères avec syndrome hémorragique important en s'aidant le cas échéant d'un score hémorragique pour guider les indications thérapeutiques. Les transfusions de plaquettes sont inutiles en dehors des exceptionnelles formes avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel.

Introduction

Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/L (150 000/mm^3). Elle peut être d'origine centrale par défaut de production, périphérique par consommation

M. Khellaf [1, 2] (✉) et B. Godeau[2] – 1. Service d'accueil des urgences, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 94000 Créteil, Université Paris-Est Créteil – 2. Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, service de médecine interne Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 94000 Créteil, Université Paris-Est Créteil – e-mail : mehdi.khellaf@hmn.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

ou anomalie de la répartition, ou être liée à un mécanisme immunologique qui associe une destruction périphérique des plaquettes et une production médullaire inadaptée (tableau I). La principale cause de thrombopénie immunologique est le purpura thrombopénique immunologique ou « PTI ». Face à un patient atteint de thrombopénie, le médecin urgentiste devra reconnaître son mécanisme qui conditionne les indications thérapeutiques grâce au contexte clinique et en s'aidant d'examens biologiques simples disponibles facilement en urgence. Des examens biologiques plus spécifiques et, notamment, l'analyse de la moelle osseuse par ponction sternale (myélogramme) sont parfois utiles mais pas toujours réalisables dans un contexte d'urgence. Le risque d'hémorragie grave est conditionné par le mécanisme de la thrombopénie. Il n'y a en règle pas de retentissement clinique lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à 50 G/L. Au cours des thrombopénies centrales, les complications hémorragiques les plus graves (hémorragie digestive, hématurie et surtout saignement cérébro-méningé) peuvent survenir de manière brutale et imprévisible dès lors que le chiffre de plaquettes est inférieur à 20 G/L. En revanche, au

Tableau I – Caractéristiques des thrombopénies en fonction de leur mécanisme.

Mécanisme	Organomégalie ?	Thrombopénie isolée ?	Anomalie du frottis sanguin ?	Hémostase	Traitement
Centrale	possible	non, atteinte des autres lignées	possible (macrocytose, formes jeunes, blastes, etc.)	possiblement perturbée selon les étiologies	en dehors du Tt de la cause, transfusion de plaquettes si plaquettes < 20 G/L
Consommation – CIVD – MAT	 possible possible	possible non (hémolyse mécanique)	possible oui, schizocytes	CIVD possible CIVD	Tt de la cause échanges plasmatiques
Séquestration (hypersplénisme)	splénomégalie	non (pancytopénie)	possible (acanthocytose)	possible insuffisance hépato-cellulaire	Généralement inutile (thrombopénie modérée)
Thrombopénie immunologique (PTI)	non	oui	non	normale	Corticoïdes ± IgIV transfusion de plaquettes réservée aux formes graves

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; MAT : microangiopathie thrombotique ; PTU : purpura thrombopénique immunologique.

cours des thrombopénies immunologiques, le risque de saignement grave ne s'observe habituellement que lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 10 G/L, sauf lorsqu'il existe un autre trouble de l'hémostase ou de la coagulation ou chez le sujet âgé chez qui le risque hémorragique est majoré. D'autre part, dans cette situation, les saignements graves sont pratiquement toujours précédés par un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux. Lorsque la thrombopénie répond à un mécanisme immunologique, le médecin urgentiste posera donc ses indications thérapeutiques en se basant sur le terrain et sur l'importance des signes hémorragiques plus que sur le chiffre de plaquettes qui, pris isolément, est un mauvais critère pour déterminer le degré d'urgence et la conduite du traitement.

Stratégie diagnostique devant une thrombopénie aux urgences

Données de l'interrogatoire

Il permet de préciser les données suivantes.

Quel est le retentissement de la thrombopénie ?

L'interrogatoire permet d'apprécier l'importance du syndrome hémorragique cutanéo-muqueux (bulles endo-buccales, épistaxis notamment), de rechercher des signes de gravité et notamment des céphalées faisant craindre une hémorragie cérébro-méningée. On recherchera également des saignements digestifs et on précisera l'importance des règles qui peuvent également aider à dater l'ancienneté de la thrombopénie.

Existe-t-il un contexte infectieux ou un séjour récent en pays d'endémie palustre ?

L'existence d'un syndrome infectieux doit faire évoquer une thrombopénie entrant dans le cadre d'un sepsis sévère. Un séjour récent en pays d'endémie palustre doit conduire à la recherche systématique d'un accès palustre.

Quelle est l'ancienneté de la thrombopénie ?

Il est important d'analyser d'éventuelles numérations antérieures et de rechercher des antécédents personnels et familiaux de syndrome hémorragique survenu par exemple à l'occasion d'intervention chirurgicale. L'ancienneté de la thrombopénie oriente le diagnostic et peut faire évoquer une thrombopénie constitutionnelle et conditionner ainsi les indications thérapeutiques.

La thrombopénie survient-elle dans le contexte d'une grossesse ?

La thrombopénie peut alors répondre à des mécanismes spécifiques et en particulier à une consommation dans le cadre d'une pré-éclampsie qui dépasse le cadre de ce chapitre. Il faut souligner que les thrombopénies survenant au cours de la grossesse sont habituellement observées en fin de grossesse alors que celle-ci est déjà connue et suivie.

Quels sont les médicaments ingérés par le patient ?

L'ingestion de certains médicaments peut être compliquée de thrombopénie (tableau II). Une place à part doit être faite aux thrombopénies dues à l'héparine qui se compliquent le plus souvent de thromboses et non d'hémorragies. En pratique, l'urgentiste devra discuter l'interruption de la prise de tous les médicaments et en priorité ceux introduits récemment, même lorsque ceux-ci ne sont pas connus comme pouvant conduire à la survenue d'une thrombopénie.

Tableau II – Médicaments impliqués dans la survenue d'une thrombopénie.

Familles thérapeutiques	Médicaments impliqués (DCI)
Héparines	Héparine non fractionnée, HBPM
Antiagrégants plaquettaires Anti-GpIIb/IIIa	Abciximab, aspirine, eptifibatide, tirofiban, ticlopidine
Quinidiniques	Quinine, quinidine
Antibiotiques Antifongiques	Amphotéricine B, éthambutol, fluconazole, linézolide, acide nalidixique, rifampicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, vancomycine
Antihypertenseurs Antiarythmiques Diurétiques	Alpha-méthyldopa, alprénolol, amiodarone, captopril, digoxine, hydrochlorothiazide, minoxidil, oxprénolol
Antalgiques AINS Médicaments antirhumatismaux	Diclofénac, D-pénicillamine, ibuprofène, naproxène, paracétamol, sels d'or, sulfasalazine
Chimiothérapies Immunosuppresseurs	Fludarabine, ciclosporine, interféron alpha, oxaliplatine, anticorps anti-CD20, tamoxifène
Psychotropes Anticomitiaux	Diazépam, carbamazépine, halopéridol, lithium Acide valproïque
Antihistaminiques	
Anti-ulcéreux	Cimétidine, ranitidine, oméprazole

DCI : dénomination commune internationale ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens.

Existe-t-il des facteurs de risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ? Un syndrome grippal a-t-il précédé la survenue de la thrombopénie ? Le patient est-il connu comme porteur d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ?

Ces éléments orientent vers une thrombopénie immunologique d'origine virale.

Une transfusion a-t-elle été effectuée récemment ?

Elle orienterait vers le diagnostic de purpura post-transfusionnel qui est cependant devenu exceptionnel avec le mode de préparation actuel des produits sanguins et en particulier leur déleucocytation systématique.

Existe-t-il des signes orientant vers une connectivite ?

La présence des signes suivants oriente vers une thrombopénie immunologique satellite d'une connectivite, et en particulier d'un lupus ou un syndrome des antiphospholipides : arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopécie, phlébites récidivantes, syndrome sec oculo-buccal.

Existe-t-il un contexte faisant évoquer la possibilité d'une hépatopathie ?

Une exogénose ou l'existence d'une hépatopathie chronique doivent faire évoquer la possibilité d'une thrombopénie liée à un hypersplénisme ou d'une thrombopénie aiguë transitoire qui peut rentrer dans le cadre d'une exogénose aiguë.

Examen clinique

En l'absence de signes hémorragiques, surtout si la thrombopénie est profonde, il est capital d'évoquer en première intention une « fausse thrombopénie » par agglutination EDTA afin de ne pas médicaliser inutilement une situation non pathologique liée à un artefact de laboratoire. Les « pseudo-thrombopénies à l'EDTA » sont en effet dues à une agglutination plaquettaire dans le tube de prélèvement sanguin réalisé sur un milieu contenant de l'EDTA qui est l'anticoagulant habituellement utilisé dans les tubes à numération. Les plaquettes agglutinées *in vitro* sont alors comptées par l'appareil automatique comme des globules rouges, ce qui rend compte du chiffre bas indiqué par celui-ci (souvent inférieur à 10 G/L). L'existence d'agglutinats peut être repérée lors de l'analyse du frottis sanguin. Elle sera confirmé en numérant les plaquettes sur du sang capillaire prélevé « au bout du doigt», ou en effectuant le prélèvement sur un tube contenant un autre anticoagulant, par exemple le citrate.

En dehors d'éventuels signes hémorragiques, l'examen clinique est habituellement normal au cours des thrombopénies

immunologiques. L'existence d'une organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathies) oriente vers une thrombopénie centrale, satellite d'une hémopathie maligne, ou vers une thrombopénie associée à une infection par le VIH ou à certains déficits immunitaires. En présence d'une splénomégalie, on recherchera des signes en faveur d'une hépatopathie chronique et on évoquera un hypersplénisme. Enfin, tout syndrome infectieux grave peut s'accompagner d'une thrombopénie parfois sévère, essentiellement liée à un mécanisme de consommation.

Examens paracliniques

Examens indispensables aux urgences

La liste des examens paracliniques devant être théoriquement réalisés devant la découverte d'une thrombopénie telle qu'elle est proposée dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) rédigé par le centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte sous l'égide de la Haute autorité de santé est détaillée dans le tableau III [1]. Il faut souligner qu'une grande partie des examens paracliniques proposés dans le PNDS ne sont pas adaptés au contexte de la médecine d'urgence, la plupart de ces examens n'étant pas disponibles ou réalisables en urgence. Le médecin urgentiste devra orienter son diagnostic et guider son traitement en s'aidant principalement des examens suivants.

– La *détermination du groupe sanguin*, la recherche d'agglutinines irrégulières et d'anticorps anti-HLA sont systématiques, en particulier lorsque la thrombopénie est sévère et pourrait nécessiter des transfusions en urgence.

– La *numération formule sanguine* (NFS) est l'examen clé. Il est capital de ne pas se contenter d'une analyse du prélèvement par les appareils de mesure automatisée et l'urgentiste doit disposer d'une analyse soigneuse du frottis sanguin par le biologiste. Elle vise à rechercher des anomalies qualitatives et/ou quantitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale. La recherche de schizocytes, dont la présence oriente vers une microangiopathie qui est une urgence thérapeutique, doit être systématique, de même qu'un compte des réticulocytes en cas d'anémie. Il faut donc insister sur l'importance de l'analyse soigneuse de l'hémogramme. Au cours du PTI, l'hémogramme est strictement normal en dehors de la thrombopénie. De petits signes telles qu'une macrocytose même modérée (VGM supérieur ou égal à 100 µ), une anomalie de la formule sanguine telles qu'une leuconeutropénie ou une monocytose (monocyte > 1 000/mm^3) ou la présence de formes jeunes circulantes doivent immédiatement alerter l'urgentiste ; ils remettent en cause le diagnostic de PTI et doivent faire discuter la réalisation d'un myélogramme (QS infra).

Tableau III – Examens paracliniques à réaliser devant une thrombopénie (d'après le protocole national de diagnostic et de soins édité par la Haute autorité de santé) [1].

Examens systématiques*	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
NFS sur tube citrate si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA	Immunophénotypage des lymphocytes circulants	Temps de saignement
Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste	***Myélogramme*** ** ± caryotype	Dosage du complément
Électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig	Immunoélectrophorèse des protéines sériques	Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées
Sérologies VIH, Sérologies des hépatites B et C	Anticorps antiplaquettes par MAIPA	
Anticorps antinucléaires	Durée de vie isotopique des plaquettes	
Bilan hépatique	Anticorps anti-cardiolipides	
Créatinine	Recherche d'un anticoagulant circulant	
TP TCA fibrinogène	TSH et anticorps anti-thyroïde	
Groupe sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières dans les formes sévères	Échographie abdominale (systématique pour certains)	
	Chez l'adulte, recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* (*Breath-test* à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles)*	

*Note : les examens systématiques à réaliser aux urgences sont indiqués en gras et en italique.

**Note : la réalisation du myélogramme n'est pas systématique. Voir le texte qui indique les situations au cours desquelles sa réalisation doit être envisagée.

– L'*étude de l'hémostase* comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et du fibrinogène. La normalité de ces examens élimine le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine ne sont utiles que lorsque les examens précédents évoquent la présence d'une CIVD.
– La *réalisation d'un bilan hépatique* (transaminases, bilirubine, gamma-GT, phosphatases alcalines) est indispensable. La présence d'une anomalie fait évoquer la présence d'un hypersplénisme en rapport avec une hypertension portale et/ou d'une infection virale qui pourrait influencer les indications thérapeutiques (par exemple : contre-indication relative de la corticothérapie en cas d'infection chronique par le virus de l'hépatite B).
– L'*étude du myélogramme* permet de préciser la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie. La moelle est recueillie par ponction sternale qui peut être réalisée même en cas de thrombopénie sévère. En cas de thrombopénie centrale, le myélogramme montre une diminution voire une disparition des mégacaryocytes, éventuellement associée à des anomalies morphologiques et à la présence de cellules anormales, leucémiques ou métastatiques. À l'inverse, en cas de thrombopénie périphérique (consommation

ou hypersplénisme) ou de thrombopénie immunologique (PTI), la moelle est normale et riche en mégacaryocytes. La réalisation du myélogramme n'est cependant plus systématique et dans la majorité des situations, l'urgentiste pourra s'en passer d'autant que cet examen n'est pas toujours facile à obtenir en urgence. Il est cependant formellement indiqué quand l'un ou plusieurs des éléments suivants est(sont) présent(s) : après l'âge de 60 ans en raison de la fréquence des syndromes myélodysplasiques après cet âge, en cas d'anomalie d'une autre lignée non expliquée par un autre mécanisme (carence en fer par exemple), en cas de présence d'une organomégalie, en l'absence de réponse à un traitement de première ligne utilisé au cours des thrombopénies immunologiques tels les corticoïdes ou les immunoglobulines intraveineuses [1, 2].

Examens de seconde intention

Leur réalisation est justifiée lorsque les examens précédents ne permettent pas de conclure. Ils concernent donc plus le spécialiste qui sera amené à suivre le patient au décours de sa prise en charge aux urgences.

Une sérologie VIH et une sérologie VHC seront effectuées car une thrombopénie immunologique peut être occasionnellement observée dans ces situations. Il est également utile de systématiquement rechercher une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), car une infection chronique par le VHB peut avoir une influence sur la conduite du traitement, l'infection par le VHB pouvant contre-indiquer l'utilisation de certains médicaments comme les corticoïdes (QS infra). Les autres sérologies virales (virus Epstein-Barr, cytomégalovirus, hépatites…) ne seront effectuées qu'en fonction du contexte clinique.

La recherche d'une connectivite et en particulier d'un lupus sera systématique, dès lors que le mécanisme immunologique de la thrombopénie est démontré.

Un dosage pondéral des immunoglobulines (ou à défaut une électrophorèse des protides). Une hypergammaglobulinémie oriente vers une maladie auto-immune associée, une hépatopathie chronique, une prolifération lymphoïde, une infection virale en particulier par le VIH ou le VHC. Une hypogammaglobulinémie oriente vers un déficit immunitaire commun variable (DICV) ou une hémopathie lymphoïde.

La présence d'anticorps antiplaquettes fixés à la surface des plaquettes (test direct) et/ou dans le sérum du patient (test indirect) oriente vers la nature immunologique d'une thrombopénie. La spécificité et la sensibilité des tests utilisés sont malheureusement imparfaites. La recherche d'anticorps antiplaquettes n'est donc pas obligatoire et les résultats doivent être interprétés avec prudence en rappelant que l'absence d'anticorps antiplaquettes détectable n'élimine pas le diagnostic de thrombopénie immunologique et que leur présence peut s'observer dans d'autres situations pathologiques.

Un bilan thyroïdien sera proposé devant tout signe évocateur de dysthyroïdie.
La recherche d'anticorps antiphospholipides (anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipines) doit être réalisée lorsqu'il existe des signes faisant craindre la présence d'un syndrome des antiphospholipides primaire ou associé à un lupus (thromboses veineuses ou artérielles récidivantes, avortements spontanés répétés).
La durée de vie isotopique des plaquettes consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (indium 111) et à mesurer la décroissance de la radioactivité. Elle est utile en cas de doute diagnostique et permet pour certains de guider les indications thérapeutiques et aider notamment à discuter l'intérêt de la splénectomie.
Au terme de cette démarche diagnostique basée sur les données de l'interrogatoire, l'examen clinique et le résultat d'examens biologiques simples, l'urgentiste peut le plus souvent préciser le mécanisme de la thrombopénie (fig. 1). Le PTI se caractérise par une thrombopénie isolée, l'examen clinique est normal en dehors de la présence inconstante d'un syndrome hémorragique, la numération formule sanguine est normale sans anomalie des autres lignées, l'analyse soigneuse du frottis sanguin est normale sans schizocytes et l'hémostase est normale. Lorsque tous ces critères sont présents, le diagnostic de PTI est hautement probable et la réalisation d'un myélogramme n'est pas indispensable pour poser les indications thérapeutiques et notamment la prescription de corticoïdes. Les caractéristiques des autres thrombopénies sont détaillées dans le tableau I.

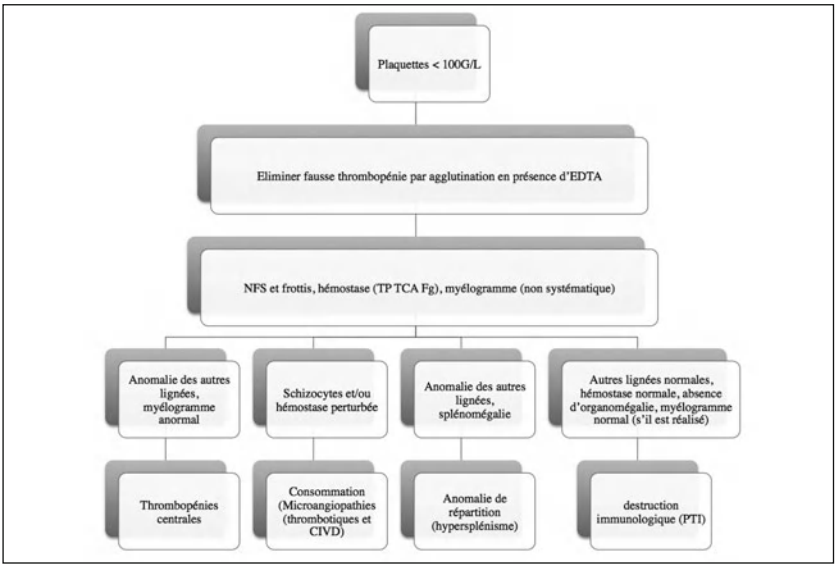


Fig. 1 – Démarche diagnostique devant une thrombopénie.

EDTA : éthylène-diamine-tétra-acétique ; NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

16

Classification des thrombopénies immunologiques

Elles peuvent être dues à la présence :
- le plus souvent d'un autoanticorps (PTI) ;
- plus rarement d'un anticorps reconnaissant les plaquettes en présence d'un médicament (mécanisme immunoallergique) ;
- exceptionnellement d'un alloanticorps (thrombopénie néonatale allo-immune et purpura post-transfusionnel).

Purpura thrombopénique immunologique (également appelé purpura thrombopénique auto-immun)

Il est dû à l'existence d'autoanticorps qui, en se fixant sur la plaquette, vont entraîner sa destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques, et peuvent également participer à un défaut de production médullaire. Il est souvent isolé ou associé à un lupus, à une infection virale aiguë ou chronique, en particulier par le VIH et plus rarement à une hémopathie lymphoïde.
Chez l'enfant, le PTI survient souvent dans les suites d'une infection virale et guérit en quelques semaines dans 80 % des cas. Chez l'adulte, une évolution chronique est au contraire la règle et seulement 30 % des patients guérissent en moins de 12 mois, spontanément ou après un traitement par corticoïdes et/ou immunoglobulines intraveineuses (IgIV). La mortalité par hémorragie est inférieure à 3 %.

Thrombopénies immunoallergiques d'origine médicamenteuse

Elles sont secondaires à la présence d'un anticorps capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament responsable. Elles surviennent brutalement 7 à 10 jours après le début du traitement et sont souvent associées à un syndrome hémorragique. Elles guérissent en règle 5 à 10 jours après l'arrêt du médicament responsable. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire en s'acharnant à rechercher une modification du traitement dans les jours qui ont précédé la découverte de la thrombopénie. Une thrombopénie immunoallergique peut cependant être occasionnellement induite par un médicament ingéré depuis plusieurs années. La confirmation du diagnostic par des tests de laboratoire est difficile et réservée à des laboratoires spécialisés. La réintroduction du médicament est formellement contre-indiquée.

Le mécanisme des thrombopénies à l'héparine est également immunoallergique, mais les caractéristiques cliniques en sont différentes. Elles sont principalement observées avec les héparines non fractionnées et sont devenues rares avec l'utilisation large des traitements par héparine de bas poids moléculaire. Elles surviennent habituellement 5 à 10 jours après le début du traitement, exceptionnellement au-delà du 25e jour ou avant le 5e jour. Le diagnostic doit être évoqué devant une baisse du chiffre de plaquettes même si celui-ci reste normal. La thrombopénie est souvent modérée à 50-100 G/L. Elle peut se compliquer de thromboses artérielles ou veineuses alors que les complications hémorragiques sont rares. Elle se corrige rapidement après l'arrêt du traitement. Le diagnostic repose sur le contexte clinique et une confirmation diagnostique peut être apportée par le laboratoire en utilisant un test ELISA recherchant des anticorps anti PF4/Héparine.

Thrombopénies dues à un alloanticorps

Elles sont devenues très rares. De la même manière qu'il existe des systèmes de groupes érythrocytaires, les glycoprotéines de la membrane plaquettaire expriment des polymorphismes antigéniques qui définissent des groupes plaquettaires. Chez les sujets présentant un phénotype plaquettaire rare HPA1a négatif, la transfusion ou la grossesse peuvent provoquer l'apparition d'alloanticorps antiplaquettes anti-HPA1a. À l'occasion d'une nouvelle transfusion contenant des plaquettes de phénotype HPA1a positif (habituellement des concentrés de globules rouges contaminés par des plaquettes), les alloanticorps du receveur vont provoquer la destruction des plaquettes transfusées incompatibles, mais également, pour une raison que l'on ignore, des plaquettes HPA1a négatives du receveur. La thrombopénie, souvent sévère, survient dans les 10 jours qui suivent la transfusion. Avec le mode de préparation actuel des produits sanguins (déleucocytation et déplaquettisation systématiques des produits sanguins labiles), cette complication de la transfusion est devenue exceptionnelle.

Modalités thérapeutiques des thrombopénies immunologiques aux urgences

Les modalités thérapeutiques des thrombopénies sont conditionnées par leur mécanisme. Seule sera abordée ici la prise en charge des thrombopénies immunologiques. Les grandes lignes du traitement des autres thrombopénies sont décrites dans le tableau I.

16

Comment apprécier la gravité et le degré d'urgence, qui traiter ?

Au cours des thrombopénies immunologiques, l'importance du syndrome hémorragique est très variable d'un patient à l'autre et il n'est pas rare que des patients ayant une thrombopénie très profonde soient asymptomatiques. Il est d'autre part exceptionnel qu'un saignement mettant en jeu le pronostic vital ne soit pas précédé d'un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux sévère. La profondeur de la thrombopénie ne permet donc pas à elle seule d'apprécier le risque de saignement viscéral grave, en particulier cérébro-méningé ou digestif, et de déterminer le degré d'urgence thérapeutique. Les autres facteurs devant être pris en compte sont l'importance du syndrome hémorragique cutanéo-muqueux, l'âge et le terrain, l'association à d'autres troubles de l'hémostase et de la coagulation, et le contexte clinique (nécessité d'un geste chirurgical par exemple).
L'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux est l'élément capital pour apprécier le risque de saignement grave. Les signes qui doivent faire craindre une telle complication sont l'existence d'un purpura et/ou d'hématomes étendus s'aggravant rapidement et l'existence d'hémorragies muqueuses importantes (ménométrorragies, épistaxis spontanées, surtout si elles sont bilatérales, gingivorragies spontanées, bulles hémorragiques dans la bouche). Nous avons proposé un score hémorragique simple qui vise à aider le clinicien à poser les indications thérapeutiques (tableau IV) [3].

Tableau IV – Score hémorragique d'après Khellaf *et al.* [3].

Âge > 65 ans Âge > 75 ans	2 5
Purpura cutané localisé Purpura ecchymotique localisé Purpura pétéchial 2 localisations (ex. : thorax + jambes) Purpura généralisé ou extensif sous traitement Purpura ecchymotique diffus	1 2 2 3 4
Épistaxis unilatérale Épistaxis bilatérale	2 3
Lésion purpurique intrabuccale isolée Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies	2 5
Hématurie macroscopique Hématurie macroscopique avec perte d'Hb > 2 g/dL	4 10
Ménométrorragies sans déglobulisation Ménométrorragies avec –2 g d'Hb	4 10
Hémorragie digestive sans perte d'Hb Hémorragie digestive avec –2 g d'Hb ou choc	5 15
Saignement au fond d'œil Hémorragie cérébro-méningée	5 15

*Le terrain conditionne également le degré d'urgence***.** Le risque hémorragique est plus important chez le sujet âgé ou chez le nourrisson et l'association à une tare viscérale telle qu'une hypertension artérielle mal contrôlée, une insuffisance rénale chronique ou un ulcère gastroduodénal évolutif augmente le risque de saignement grave.
La prise éventuelle de médicaments pouvant modifier l'hémostase ou favoriser l'apparition d'un saignement digestif (antivitamines K, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens), de *l'association avec d'autres troubles de l'hémostase ou de la* coagulation (insuffisance hépatocellulaire, déficit en facteur de la coagulation…), et la *nécessité d'effectuer un geste traumatique* même quand celui-ci est considéré comme mineur (extraction dentaire, ponction…).

Modalités thérapeutiques

Mesures thérapeutiques générales

Dans tous les cas, il faut envisager des règles générales (communes à la prise en charge de toutes les thrombopénies, quel qu'en soit le mécanisme) [1, 2] :

– arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie ;
– suspendre dans la mesure du possible les traitements antiagrégants ou anticoagulants ;
– contrôler la pression artérielle ;
– pratiquer un geste local susceptible d'interrompre le saignement (méchage d'une épistaxis…) ;
– éviter tous gestes potentiellement traumatiques susceptibles d'aggraver la situation (pose d'un cathéter central, ponction lombaire, sondage urinaire…),
– en cas de règles abondantes, l'acide tranexamique (agent hémostatique) peut être utile, chez des patientes ayant une thrombopénie inférieure à 30 G/L. Par voie orale, la dose est selon les cas à traiter de 2 à 4 g/24 h à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 comprimés par jour). On pourra également commencer une contraception par progestatifs : Luteran® 10 mg/jour en continu à poursuivre tant que les plaquettes restent basses et en avertissant la patiente que l'effet contraceptif n'est parfois obtenu qu'au bout de plusieurs semaines. L'hospitalisation en milieu spécialisé en urgence est la règle, dès lors qu'il existe des signes de gravité (cf. ci-dessus).

Traitements de première ligne au cours des thrombopénies immunologiques

Corticoïdes

- **Prednisone**

C'est le traitement de première ligne [1]. Elle doit être préférée à la prednisolone en raison d'une meilleure biodisponibilité. On

l'utilise à la dose de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines avec ensuite un arrêt très rapide en quelques jours. Les corticoïdes sont généralement efficaces (70 % de réponse en moyenne) mais de manière transitoire et ils n'influencent pas l'histoire de la maladie. Une corticothérapie prolongée est donc à proscrire car elle est grevée d'un risque élevé d'effet secondaire sans bénéfice sur le pronostic à long terme [1, 2].

- **Dexaméthasone *per os***

Utilisée chez l'adulte à la dose de 40 mg/j pendant 4 jours, elle a été proposée en alternative à la prednisone mais aucune étude ne permet d'affirmer la supériorité d'un tel schéma d'administration [4].

- **Méthylprednisolone par voie veineuse**

Elle est utilisée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/jour à J1 ± J2 et J3. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas mais avec un effet très transitoire, ce qui invite à prescrire au décours une cure de prednisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours [5]. Il faut vérifier l'absence d'hypokaliémie, la normalité de l'ECG (la méthylprednisolone peut exceptionnellement induire des troubles de conduction) et la stérilité des urines avant la perfusion qui devra être administrée en au moins 3 heures avec une surveillance régulières des constantes hémodynamiques.

Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Ce traitement coûteux a une efficacité remarquable avec une fréquence de réponse supérieure à 80 % mais malheureusement toujours transitoire [5]. Il doit donc être réservé aux situations où le syndrome hémorragique est important. La dose habituelle est de 1 g/kg/j chez l'adulte à J1. Une seconde injection à J3 est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance [6]. Cette seconde injection doit être administrée dès J2 dans les formes avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Ce schéma thérapeutique permet une ascension plus rapide des plaquettes que le schéma à 0,4 g/kg pendant 5 jours à réserver aux patients à risque d'insuffisance rénale (patients âgés ou ayant un des facteurs de risque suivant : fonction rénale perturbée, diabète, obésité, insuffisance cardiaque, prise de médicaments néphrotoxiques). Ce traitement est habituellement efficace pendant 2 à 3 semaines ; les IgIV à l'instar de la corticothérapie n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI. Il a été démontré que la prise de prednisone à la posologie d'1 mg/kg/j pendant les 18 jours suivant les perfusions d'IgIV augmente significativement la durée de la réponse [5].

Transfusion de plaquettes

Les transfusions de plaquettes au cours du PTI sont habituellement inefficaces en raison de leur destruction périphérique rapide et n'ont pas leur place dans le traitement du PTI, sauf dans les rares situations les plus sévères avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel [7]. La transfusion de plaquettes doit alors être combinée aux corticoïdes et à une perfusion d'IgIV ; elle peut permettre de restaurer rapidement un chiffre de plaquettes minimal permettant l'amendement du saignement. Il est recommandé de répéter les transfusions sur le nycthémère. Dans les cas de saignements intracrâniens ou en cas d'acte de neurochirurgie, le seuil de chiffre de plaquettes à atteindre est de 100 G/L [2].

Indications thérapeutiques (fig. 2)

Elles sont guidées par les critères précédemment décrits.

– Chez un patient ayant un chiffre de plaquettes > 30 G/L et n'ayant aucune manifestation hémorragique, aucun traitement n'est nécessaire [1, 2, 7]. Ce seuil pourra être augmenté à 50 G/L sur un terrain à risque (patient âgé, comorbidité, prise d'un traitement par antiagrégant ou par anticoagulant qu'il est impossible d'arrêter).

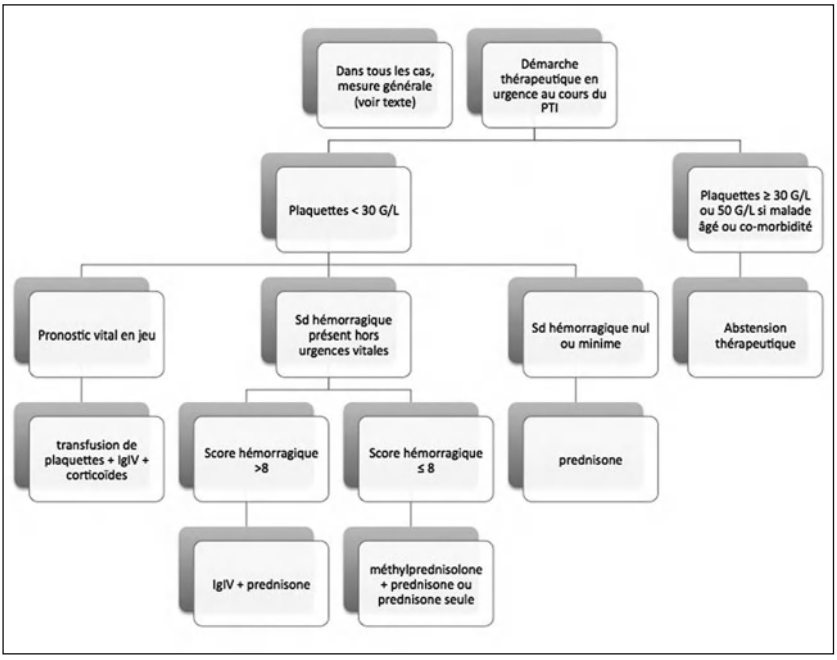


Fig. 2 – Démarche thérapeutique en urgence au cours du purpura thrombotique idiopathique (PTI).Drépanocytose et complications aiguës

– Si le chiffre de plaquettes est < 30 G/L :

• *1er cas :* le syndrome hémorragique est nul ou se limite à de rares ecchymoses ou à un purpura discret et il n'y a pas de saignement muqueux. Le patient est jeune et ne présente par ailleurs aucune comorbidité. La prednisone à la dose de 1 mg/kg/j est indiquée. L'hospitalisation devra être discutée au cas par cas mais n'est pas indispensable sous réserve que le patient puisse être revu dans les 48 heures par un spécialiste et qu'il n'existe aucun doute sur son adhésion au traitement.

• *2e cas :* le syndrome hémorragique est net. L'hospitalisation est indiquée. Dans cette situation, nous proposons de se baser sur le score hémorragique que nous avons proposé pour guider les indications thérapeutiques. Si le score est supérieur à 8, nous proposons l'utilisation des IgIV associées à la prednisone pendant 21 j à la dose de 1 mg/kg/j. Si le score hémorragique est proche de 8, les IgIV peuvent être remplacées par la méthylprednisolone, toujours associée à la prednisone par voie orale pendant 21 jours. On pourra préférer l'utilisation des IgIV dans les rares cas où il existe une contre-indication aux corticoïdes (troubles psychiatriques graves, diabète décompensé, infection évolutive). Si le score est bas, la prednisone seule garde toute sa place. Le patient restera hospitalisé tant que le syndrome hémorragique reste actif. En revanche, si le syndrome hémorragique rétrocède, il n'y a pas lieu de procéder à une escalade thérapeutique, même si le chiffre de plaquettes reste bas et il faut alors savoir patienter, certains patients pouvant mettre plusieurs jours pour répondre au traitement. Lorsqu'un patient ne répond ni aux IgIV, ni aux corticoïdes, il faut reconsidérer le diagnostic et réaliser le myélogramme s'il n'avait pas été réalisé initialement. Il existe néanmoins des patients atteints d'un PTI sévère réfractaire aux corticoïdes et aux IgIV. Dans ce cas, un court traitement par les alcaloïdes de la pervenche peut se discuter mais ses indications relèvent du spécialiste. De même, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine qui ont profondément modifié la prise en charge du PTI chronique n'ont habituellement pas leur place dans la prise en charge urgente du PTI en raison d'un délai d'action trop lent. Leur utilisation en urgence peut cependant occasionnellement se discuter dans des situations d'impasse thérapeutique.

• *3e cas :* le syndrome hémorragique est majeur et/ou il existe une mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel comme par exemple un saignement cérébro-méningé, un saignement digestif ou gynécologique avec déglobulisation. Dans ce cas, les transfusions de plaquettes sont indiquées, associées aux IgIV d'emblée à dose maximale (1 g/kg à J1 et à J2) et aux bolus de méthylprednisolone. Certains proposent également

d'associer d'emblée les alcaloïdes de la pervenche, voire les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. La place éventuelle de facteur VII activé n'a pas été évaluée dans cette indication mais peut se discuter en cas d'urgence extrême avec mise en jeu immédiate du pronostic vital.

Références

1. Haute Autorité de santé Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. www.has-sante.fr
2. Provan D, Stasi R, Newland AC *et al.* (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 115: 168-86
3. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B (2005) Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. Haematologica 90: 829-32
4. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S *et al.* (2007) Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura. A GI- MEMA experience. Blood 109: 1401-7
5. Godeau B, Chevret S, Varet B *et al.* ; French AITP Study Group (2002) Intravenous immunoglobulin or high- dose methylprednisolone, with or without oral prednisone for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet 359: 23-9
6. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P (1999). Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. Br J Haematol 107: 716-9
7. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA (2011) The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 117: 4190-4207

Drépanocytose et complications aiguës

17

A. SANTIN ET B. RENAUD

Points essentiels

- La drépanocytose, la plus fréquente des hémoglobinopathies, est à l'origine d'une anémie hémolytique chronique liée à la synthèse d'hémoglobine S source de complications aiguës et chroniques délétères.
- La prise en charge en urgence d'un patient drépanocytaire doit s'attacher à rechercher d'emblée des signes de gravité ne souffrant aucun retard chez ces patients fragiles.
- L'antalgie de la crise vaso-occlusive osseuse est une priorité de la prise en charge thérapeutique basée principalement sur la morphine du fait de l'intensité des douleurs.
- Le risque infectieux ne doit pas être méconnu chez ces patients présentant une asplénie fonctionnelle ; le pneumocoque étant le germe le plus redouté.
- Les indications de la transfusion doivent être respectées ; le risque à long terme de ces transfusions étant l'allo-immunisation préjudiciable pour ces patients.

Généralités

La drépanocytose est la plus fréquente des hémoglobinopathies. D'origine génétique, elle est due à une mutation sur le chromosome 11 du gène de la β-globine. Cette variation autosomique récessive est à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (HbS). Cette dernière présente des caractéristiques rhéologiques particulières aboutissant, dans certaines conditions, à la falciformation (déformation en faucille des hématies) et à la vaso-occlusion *in situ*, responsable de complications à court, moyen et long termes. L'hémoglobine C résulte de la mutation du gène β-globine (remplacement de l'acide aminé n° 6 glutamique

A. Santin[1] (✉) et B. Renaud[2] – 1. Service d'urgences, CHU Broca-Cochin-Hôtel-Dieu, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, AP-HP, 75014 PARIS – e-mail : aline.santin@cch.aphp.fr – 2. Université Paris Descartes, 75005 Paris

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

par la lysine, en même position que la mutation drépanocytaire). Les formes génétiques principales sont les suivantes : sujets homozygote S/S, hétérozygote S/C, hétérozygote composite S/β ° ou S/β + thalassémies (β° pour un déficit total de synthèse des chaînes de β-globine et β+ pour un déficit partiel). Les patients hétérozygotes de type AS sont des porteurs sains, ne présentant pas de fait de manifestation pathologique liée à ce trait.

Cette pathologie hémolytique chronique est associée à un fond permanent de vaso-occlusion dont les poussées exposent les patients à des lésions ischémiques tissulaires potentiellement graves avec parfois mise en jeu du pronostic vital. Si les sujets les plus gravement atteints sont les homozygotes S/S, l'expression de la maladie présente de grandes variations interindividuelles dans l'évolution de la pathologie. Les principales régions à risque pour la drépanocytose sont certains départements d'outre-mer, tous les pays d'Afrique subsaharienne, l'Amérique du Sud (Brésil surtout), l'Amérique du Nord pour les sujets de race noire, l'océan indien et le pourtour méditerranéen. En France, en 2010, l'incidence moyenne de la drépanocytose était de 1/2 364 naissances, en sachant qu'il existe sur le territoire des disparités en termes de prévalence génétique liées aux origines parentales [1, 2]. Le taux de mortalité brut de la France entière est de 0,65 décès par million d'habitants (IC 95 % : 0,56-0,75) sur la période 2001-2005, dont la majeure partie en Île-de-France (70 % des décès). Le taux d'hospitalisation est de 13,8 pour 100 000 habitants en 2009 [2], majoritairement avant 25 ans (65 % des séjours). Le nombre moyen d'hospitalisations est de 3 par patient et par an. La durée moyenne de ces hospitalisations est généralement courte ; 57 % des hospitalisations ayant une durée inférieure ou égale à 2 jours pour un cumul annuel de 10 jours en moyenne [2]. L'amélioration des prises en charge a permis de reculer l'âge médian du décès de 18 ans sur la période 1981-1985 à 36 ans sur 2001-2005 [2].

Les événements aigus spécifiques à la drépanocytose amenant le patient à consulter, le plus souvent aux urgences, sont les suivants :

- la crise vaso-occlusive osseuse hyperalgique, premier motif de consultation des patients drépanocytaires ;
- le syndrome thoracique aigu ;
- le priapisme ;
- l'anémie aiguë ;
- les complications abdominales ;
- les accidents vasculaires aigus ;
- les épisodes infectieux.

Ces patients sont à considérer d'emblée comme des urgences vraies afin de déceler ou d'infirmer tout critère de gravité, et de les soulager de douleurs souvent intolérables et paroxystiques. Néanmoins, le motif de recours aux urgences pourra ne pas être directement lié à la drépanocytose mais la prise en charge et la surveillance devront être minutieuses.

Crise vaso-occlusive osseuse

La crise vaso-occlusive osseuse (CVO) représente la complication la plus fréquente de la drépanocytose [3] indépendamment du statut génétique du patient [4] et la première cause d'hospitalisation des patients drépanocytaires. Hospitalisation suivie dans 16 % des cas d'une ré-hospitalisation dans la semaine suivant la sortie et 50 % dans le mois suivant [5] pour douleurs persistantes [6].
Le processus vaso-occlusif touche le plus souvent plusieurs sites osseux ; un tiers des cas seulement étant monosegmentaire [7]. Les localisations les plus fréquentes sont le rachis lombaire (48,6 %), le fémur (29,5 %) et les genoux (20,8 %) [3]. Il présente quatre phases distinctes (tableau I).

Tableau I – Phases successives de la crise vaso-occlusive.

Phases	Symptômes
Prodromique ou de pré-crise	– engourdissement – douleurs – paresthésies en regard du site concerné par la vaso-occlusion
De l'infarctus	– douleurs croissantes en 2 ou 3 jours – ± épanchement articulaire signant un infarctus osseux à proximité d'une articulation [7]
De post-infarctus	douleurs intenses persistantes signant le maximum de la crise
De résolution	diminution de la douleur sur quelques jours

Les facteurs déclenchants de la crise peuvent être l'existence d'une fièvre ou au contraire d'un refroidissement (bain en eau froide, facteurs climatiques), une déshydratation (efforts physiques intenses, diminution des apports hydriques, vomissements, diarrhée), une hypoxémie (effort physique excessif, altitude), une anémie aiguë (pâleur, fatigue, altération de l'état général) ou une compression de membre [8].
La douleur des CVO est extrêmement intense atteignant des niveaux souvent supérieurs à 70 mm sur une échelle visuelle analogique. La fièvre peut être présente lors de la crise même en l'absence de foyer infectieux. Ainsi, dans 15 % des cas, existe-t-il une température supérieure à 38 °C sans agent infectieux causal [7]. Le clinicien en charge devra se montrer extrêmement vigilant quant à l'existence de symptômes atypiques ou de sévérité devant conduire à l'hospitalisation du patient (tableau II).

Tableau II – Critères d'hospitalisation de la crise vaso-occlusive [8].

Présence d'au moins un signe de gravité (cf. paragraphe Prise en charge commune)
Échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale
Atypie de la CVO en particulier par l'existence de signe fonctionnel pulmonaire ou d'une douleur abdominale aiguë
Malade isolé, sans aide ni surveillance extérieure
Impossibilité d'assurer une hydratation correcte (vomissements, diarrhée…)

CVO : crise vaso-occlusive

Le bilan biologique doit comporter principalement un hémogramme avec dosage des réticulocytes afin de connaitre la valeur de l'hémoglobine et, en cas de majoration de l'anémie, son caractère régénératif ou non, un ionogramme sanguin-urée-créatininémie comportant le dosage des lacticodéshydrogénases dont le taux renseigne sur le niveau d'hémolyse, un bilan hépatique (tableau III). Le dossier transfusionnel doit être réactualisé le cas échéant – signes de gravité, aggravation de l'anémie, intervention chirurgicale, nécessité de transfusion simple ou d'échange transfusionnel – avec recherche des agglutinines irrégulières ; le patient étant le plus souvent déjà connu du centre de transfusion sanguine et donc « groupé ». Les autres prélèvements, dont la C-réactive protéine (CRP), les gaz du sang, ou le bilan bactériologique ainsi que les explorations d'imagerie ne sont pas systématiques, mais guidés par le contexte clinique : douleur thoracique, anomalie auscultatoire, fièvre, dyspnée… L'électrocardiogramme permet de rechercher une éventuelle hypertrophie ventriculaire gauche, un trouble de repolarisation, la radiographie thoracique d'objectiver une anomalie récente, une cardiomégalie. En cas de doute sur une éventuelle grossesse, il est nécessaire de réaliser un test diagnostique urinaire ou sanguin.

Tableau III – Explorations complémentaires lors de la prise en charge d'un patient en crise vaso-occlusive osseuse.

Bilan systématique	Selon le contexte
Numération formule sanguine Plaquettes Réticulocytes Ionogramme sanguin, urée, créatininémie Bilan hépatique complet, Lacticodéshydrogénases Bilirubine totale et conjuguée Électrocardiogramme 12 dérivations Radiographie pulmonaire	Gaz du sang CRP βHCG ou test urinaire Bilan bactériologique Actualisation du dossier transfusionnel (Groupe, Rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières, phénotypage)

Syndrome thoracique aigu

Ce syndrome, plus sévère et plus fréquent chez les patients homozygotes (78 %) [9], représente la complication pulmonaire la plus fréquente (incidence de 29 %) [10] exposant au risque de fibrose pulmonaire secondaire [11, 12]. Il représente la seconde cause d'hospitalisation [13] et de mortalité [8] au sein de cette population. Il se définit sur le plan clinique par l'association d'une fièvre [14], de signes pulmonaires (douleur thoracique, tachypnée, toux, dyspnée aiguë) et/ou auscultatoires (diminution du murmure vésiculaire, râles crépitants ou souffle tubaire) et d'infiltrats radiologiques récents concernant au moins un segment pulmonaire complet. L'hypoxémie (définie soit par une saturation inférieure à 95 % ou inférieure de 3 % en dessous de la valeur habituelle du patient ou par une PaO_2 inférieure à 80 mmHg) est présente chez 50 à 88 % des patients [9, 14, 15]. Les facteurs concourant à la survenue du syndrome thoracique aigu sont :

– l'hypoventilation alvéolaire liée à la douleur thoracique ;

– l'embolie graisseuse liée à un infarctus osseux et à l'œdème secondaire de la moelle osseuse. En réponse à l'ischémie, la moelle relargue des produits de nécrose dans la circulation sanguine aboutissant à l'inflammation pulmonaire et à l'hypoxémie [9, 16, 17]. Diagnostiquée par l'analyse du lavage broncho-alvéolaire, cette étiologie serait pour certains auteurs la première cause du syndrome thoracique, sans toutefois constituer un critère de sévérité de ce dernier [9, 14] ;

– la vaso-occlusion pulmonaire par falciformation *in situ* d'hématies ;

– l'infection systémique (54 % des admissions pour syndrome thoracique aigu (STA) selon une série datant de 2000) [14].

Le STA apparaît dans un délai de 1 à 3 jours chez 10 à 20 % des patients hospitalisés pour crise vaso-occlusive sévère atteignant les jambes, les bras ou la poitrine [9, 14, 18]. Parallèlement, 11 % des patients développant un tel syndrome présenteraient un événement neurologique concomitant [14]. Sur le plan biologique, certains marqueurs accompagnent le syndrome thoracique aigu, tels la sévérité de l'hémolyse ou une hyperleucocytose franche avec un compte moyen de globules blancs de 23 G/L [19] ou encore un taux anormalement élevé d'hémoglobine pour un patient donné, au regard de son taux d'hémoglobine de base. Par ailleurs, une numération plaquettaire inférieure à 200 G/L constituerait un critère de sévérité du STA [19].

Priapisme

Le priapisme, reconnu comme complication de la drépanocytose depuis 1934, correspond à l'érection involontaire et douloureuse du pénis. Il est qualifié de veineux (« low flow ») ou d'artériel (« high flow »), et se présente sur un mode soit intermittent [20] à savoir de brefs épisodes répétés spontanément résolutifs pouvant annoncer un épisode prolongé (50 % des patients), soit d'emblée prolongé exposant, au-delà de 4 heures, le patient à de graves séquelles. La durée moyenne des épisodes priapiques est de 125 minutes, entre 30 et 480 minutes [20]. Les patients drépanocytaires présentent très majoritairement des priapismes veineux (95 % des cas) [21], ne concernant que les corps caverneux, par stase exposant à l'ischémie caractérisée par la douleur. Le risque évolutif est à terme l'impuissance. Certaines manœuvres (exercice doux – flexion extension des cuisses, montée et descente des escaliers –, défécation, éjaculation) ou prises médicamenteuses (opioïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens) peuvent permettre d'aboutir à la résolution spontanée [20] ; le traitement spécifique étant envisagé dans un second temps.

Aggravation aiguë de l'anémie

L'aggravation brutale de l'anémie est une urgence, notamment pour les patients homozygotes. En cas de signe de mauvaise tolérance, l'urgence est à la prise en charge thérapeutique avec stabilisation hémodynamique du patient et transfusion en urgence en milieu réanimatoire. Les précautions transfusionnelles sont à respecter scrupuleusement chez ces patients souvent transfusés et pour lesquels l'allo-immunisation est préjudiciable.

La démarche diagnostique repose sur les éléments d'interrogatoire (séjour éventuel en zone impaludée, observance du traitement habituel, dernière transfusion, saignement extériorisé), la clinique (fièvre, organomégalie éventuelle), la biologie (hémoglobine de base comparée à l'hémoglobine constatée et vitesse d'aggravation de l'anémie, atteinte des autres lignées, réticulocytes, taux de LDH, valeurs relatives de l'hémoglobine A et S chez les patients ayant récemment bénéficié d'une transfusion) [22]. Le raisonnement diagnostique (fig. 1) se fera sur le chiffre de réticulocytes permettant de juger du caractère régénératif ou non de l'anémie et donc de l'étiologie périphérique ou centrale [22].

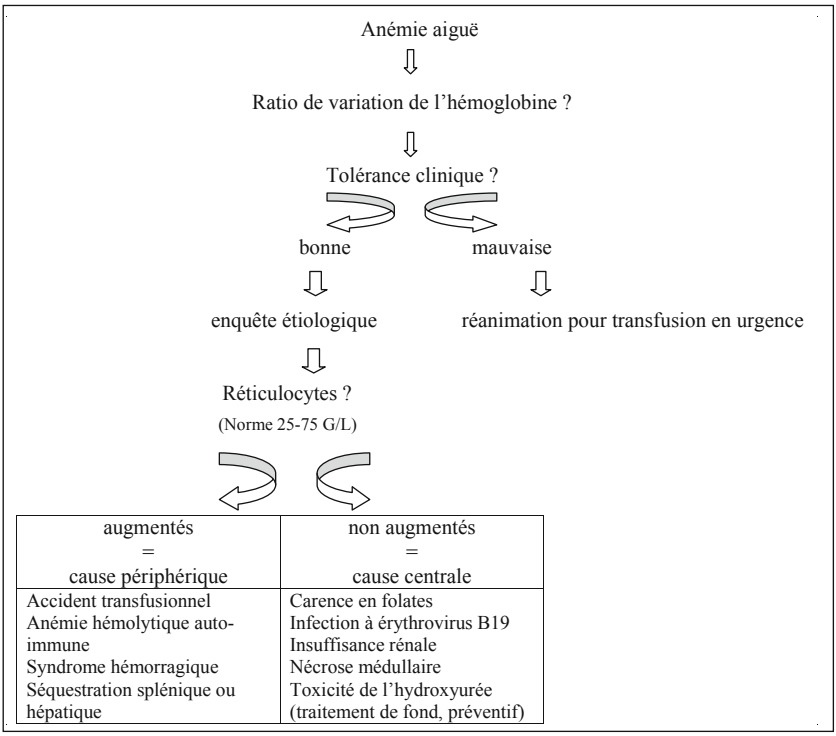


Fig. 1 – Algorithme diagnostique d'une anémie aiguë chez le patient drépanocytaire.

Complications abdominales

La crise vaso-occlusive de localisation abdominale, apanage de l'enfant, correspond le plus souvent à des accidents vaso-occlusifs spléniques. Ces accidents cliniquement caractérisés par des douleurs de l'hypochondre gauche avec splénomégalie aboutissent à l'infarcissement progressif de la rate et, à terme, à l'asplénie fonctionnelle. Certaines présentations peuvent être très atypiques (douleurs pleurales avec bandes d'atélectasie, altération isolée de l'état général…) [23, 24]. Ainsi, la très grande majorité des enfants drépanocytaires S/S (90 %) sont aspléniques après l'âge de 5 ans [8]. Sur une étude rétrospective comportant 437 épisodes d'infarctus spléniques parmi 190 enfants suivis entre 2000 et 2009, l'âge médian du premier épisode est de 1,4 ans (1 mois à 7 ans), épisodes multiples pour deux tiers des patients [25]. La fièvre est, en dehors de la symptomatologie abdominale, le signe clinique le plus fréquemment retrouvé (83 %). Dans cette cohorte, le seul facteur prédictif de récidive est l'âge du premier épisode : risque plus faible si le premier épisode intervient au-delà de 2 ans *versus* avant un

an (hazard-ratio 0,60 ; IC 95 % 0,41-0,88 ; p = 0,0025). Un peu plus du tiers des patients a bénéficié d'une splénectomie (37 %), presque toujours lors du second épisode (97 %) légitimant ainsi à lui seul la splénectomie. L'écart-type (1,9-9,4 ans) au sein de cette cohorte révélant la grande diversité de présentation mais aussi de gestion de ces patients. Chez l'adulte, la séquestration splénique ou infarctus massif de la rate est rare (infarcissement durant l'enfance), mais expose le patient à l'anémie aiguë (baisse de l'hémoglobine de 4,8 g/dL en moyenne) avec un risque non négligeable de mauvaise tolérance (tachycardie, tachypnée notamment) ; deux tiers de ces patients requérant une transfusion (série de 9 patients ayant présenté un épisode de séquestration splénique) [24, 26]. En cas de mauvais rendement transfusionnel ou d'épisode d'emblée très sévère, la splénectomie pourra être envisagée en urgence. L'exposition à une haute altitude [27] et l'infection aiguë par le parvovirus B19, plus récemment dénommé érythrovirus B19 [28], ont été identifiées comme facteurs de risque d'accident splénique.

Si la démarche diagnostique des douleurs abdominales du patient drépanocytaire adulte repose sur les mêmes investigations que celles de l'adulte non drépanocytaire, certaines entités diagnostiques sont cependant plus fréquentes et doivent faire l'objet d'une vigilance particulière sur ce terrain [8] :

– lithiase vésiculaire directement liée à l'hémolyse chronique à l'origine d'une forte sollicitation du cycle entéro-biliaire des pigments érythrocytaires. Parmi les patients homozygotes, l'incidence de cette affection est de 58 % entre 10 et 50 ans *versus* 17 % pour les patients hétérozygotes [29] ;

– pyélonéphrite aiguë ;

– iléus réflexe réactionnel à une vaso-occlusion rachidienne ou à la prise d'opioïdes ;

– séquestration splénique (plus rare chez l'adulte que chez l'enfant) ou hépatique. Si l'hépatopathie est relativement fréquente chez ces patients drépanocytaires – entre 16 et 29 % de cirrhose sur des séries autoptiques [30, 31] –, la séquestration hépatique est moins souvent rapportée. Caractérisée par une douleur de l'hypochondre droit avec hépatomégalie et parallèlement une baisse brutale de l'hémoglobine [32], la séquestration hépatique sans cholécystite n'est pas rare, pouvant atteindre 21 % des étiologies des pathologies hépatiques du drépanocytaire [33], pathologies hépatiques dont la prévalence serait de 10 % des patients hospitalisés [34]. Cette séquestration a la particularité lors de la réversion de s'accompagner d'une augmentation de l'hémoglobine ; l'ensemble des hématies séquestrées n'étant pas détruites mais retournant à la circulation ;

– ulcère gastro-duodénal (prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) sans aucune donnée permettant d'affirmer que cette entité est plus fréquente que dans la population générale [35] ;

– pancréatite aiguë ;
– insuffisance cardiaque droite révélée par une hépatalgie ;
– infections (virales, paludisme…), la prévalence des hépatites virales étant supérieure à celle de la population générale parmi ces patients [32] ;
– causes gynéco-obstétricales non imputables à la drépanocytose.

Accident vasculaire cérébral

La drépanocytose est à l'origine d'une vasculopathie distale et proximale des grosses artères à type d'artérite oblitérante fibreuse d'évolution progressive et sténosante concernant surtout la base du crâne (75 % des cas) et principalement le système carotidien [36, 37]. L'obstruction générée s'accompagne du développement d'un réseau de collatérales notamment au niveau des vaisseaux lenticulostriés à l'origine de l'aspect de Moya-Moya, lui-même source de lésions vasculaires cérébrales hémorragiques. Ces anomalies exposent les patients drépanocytaires à un risque accru d'accident vasculaire cérébral.

Le risque pour un enfant drépanocytaire d'avoir un accident vasculaire cérébral est 300 fois plus élevé qu'un enfant non drépanocytaire ou sans pathologie cardiaque, et cet accroissement du risque atteint 3 000 en cas de d'anomalies au doppler transcrânien [38, 39]. Environ un tiers des enfants drépanocytaires présenteraient des lésions ischémiques silencieuses (sans traduction clinique) avant leur 14e année décelées par un Doppler [40] ; d'autres études estimant cette prévalence à 21,2 % [41].

Des études récentes conduites chez des patients adultes très sélectionnés (hémoglobine de base à 10 g/dL, absence de symptômes déficitaires neurologiques, de dépression ou d'altération cognitive) ont montré que la prévalence de l'ischémie cérébrale silencieuse, facteur de risque d'accident vasculaire cérébral, parmi ces adultes était de 13 % sur un suivi IRM *versus* 2 % sur une population témoin comparable (âge, origine ethnique) [42]. Les facteurs de risque identifiés pour les ischémies cérébrales silencieuses sont le génotype, le sexe masculin, un taux bas d'hémoglobine de base, une pression artérielle systolique de base élevée et des épisodes antérieurs d'ischémie cérébrale silencieuse ; l'incidence chez les patients β+ thalassémiques étant moindre [38, 43].

Si les accidents vasculaires cérébraux ischémiques n'ont pas de symptomatologie spécifique à la drépanocytose, leur prise en charge thérapeutique l'est.

17

Complications infectieuses

Toute fièvre supérieure à 38 °C ou frissons devra être considérée, du fait de l'asplénie fonctionnelle, comme une infection bactérienne jusqu'à preuve du contraire. Les germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*) ou des salmonelles à l'origine de surinfections des nécroses osseuses sont les germes à redouter ; la rate ne jouant plus son rôle naturel de « filtre » à leur encontre [8]. *Salmonella sp.* est le germe prédominant dans les ostéomyélites, suivi ensuite par *Staphylococcus aureus* et les entérobactéries [44]. La prédisposition des patients drépanocytaires à d'autres germes tels *Escherichia coli* à l'origine d'infections urinaires, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydophila pneumoniae* responsables d'infections respiratoires pourrait être liée à une anomalie du complément [45].

Si des mesures préventives n'étaient pas prises chez l'enfant, le risque de développer une pneumococcie invasive (pneumopathie, méningite, et septicémie) serait 30 à 600 fois plus élevé [46]. Ainsi, en l'absence de mesures préventives, l'incidence des pneumococcies invasives atteignait 5,8 pour 100 enfants âgés de moins de 3 ans, 1,1 % entre 5 et 9 ans, et 0,6 % au-delà de 10 ans d'âge [47]. Si la symptomatologie infectieuse ne présente pas de spécificité chez ces patients par rapport à la population générale, le pronostic est plus réservé du fait de la rapidité d'installation des symptômes et de la sévérité liée notamment à l'asplénie fonctionnelle. Après les prélèvements bactériologiques adaptés, une antibiothérapie probabiliste devra être débutée sans tarder ; l'amoxicilline étant la molécule de référence du fait du risque de pneumocoque accru chez ces patients immunodéprimés, en particulier en cas de symptomatologie respiratoire ou en l'absence de foyer infectieux caractérisé, compte tenu de la virulence de ce germe.

Ainsi, à la lumière des complications spécifiques ou non de la drépanocytose, allons-nous maintenant aborder l'interrogatoire et la prise en charge commune des patients drépanocytaires consultant au service d'urgence et suspects*, a priori*, de complications.

Interrogatoire

L'interrogatoire devra s'attarder à retranscrire tout antécédent pertinent pour la prise en charge, tel que décrit dans le tableau IV.

Tableau IV – Éléments à recueillir systématiquement au cours de l'interrogatoire.

Génotype du patient	trait drépanocytaire homozygote (S/S) ou hétérozygote(S/C), trait thalassémique hétérozygote Sβ + ou Sβ°
Poids habituel et taille	afin de déterminer s'il existe une déshydratation éventuelle
Taux d'hémoglobine de base	taux d'hémoglobine en dehors de toute complication, servant de référence et permettant de juger de l'intensité de l'hémolyse et/ou de l'état d'hydratation lors de la consultation en urgence
Thérapeutiques usuelles du patient	folates, hydroxyurée, statut vaccinal du patient (antipneumococcique et contre l'hépatite B notamment), antibiothérapie anti-pneumococcique préventive éventuelle au long cours, programme transfusionnel avec dates de la dernière et de la prochaine transfusions, oxygénothérapie au domicile
Motif, date et durée de la dernière hospitalisation	permettant de déterminer si l'épisode actuel est indépendant ou non de la précédente hospitalisation
Liste des complications antérieures : infectieuses, vasculaires, neurologiques, hématologiques, hépatiques, obstétricales, chirurgicales	afin de connaître la sévérité de la pathologie drépanocytaire
Voyage récent	exposant le patient à des modifications climatiques, éventuel facteur déclenchant de crise vaso-occlusive, ou à une moins bonne observance de ses traitements
Éléments non spécifiques	allergies ou contre-indications médicamenteuses, date des dernières règles et/ou grossesse chez la femme
Interrogatoire ciblé sur la consultation actuelle	à la recherche des éléments orientant le diagnostic et en ayant soin de demander au patient la prise d'éventuelles thérapeutiques précédant la consultation, fait fréquent chez ces patients très douloureux

Prise en charge commune

Le dépistage de signes cliniques de gravité doit conduire l'urgentiste à faire appel au réanimateur mais aussi au médecin en charge du suivi du patient (tableau V).

Tableau V – Signes cliniques de gravité de recherche systématique [8].

Tout signe de gravité respiratoire	anomalies du rythme respiratoire (FR < 10/minute en l'absence de surdosage morphinique ou FR > 30/minute), respiration superficielle ou difficulté d'élocution, anomalies auscultatoires étendues, signes d'insuffisance cardiaque droite
Tout signe neurologique	allant du signe focal à une altération de la vigilance ou de la conscience
Fièvre élevée supérieure à 39 °C	
Signes d'intolérance d'une anémie aiguë	tachycardie, tachypnée, défaillance hémodynamique
Signes de défaillance hémodynamique	signes de choc
Défaillance viscérale connue	insuffisance rénale, hypertension artérielle pulmonaire
Crise vaso-occlusive	de caractère inhabituel
Grossesse en cours	une grossesse évolutive représentant une fragilité supplémentaire chez la patiente drépanocytaire

La gravité respiratoire sera investiguée notamment par une gazométrie montrant une hypoxémie (PaO_2 < 60 mmHg), un pH acide, par une radiographie pulmonaire à la recherche d'anomalie parenchymateuse.

Thérapeutique

La thérapeutique devra associer des mesures générales et des mesures spécifiques selon l'entité diagnostique retenue.

Mesures thérapeutiques générales

Les paramètres thérapeutiques d'ordre général à prendre en compte sont les suivants.

– L'hydratation : l'hydratation *per os* sera privilégiée dans le but d'éviter toute déshydratation qui exposerait le patient au risque de crise vaso-occlusive. L'hydratation par voie veineuse se fera par un soluté isotonique à raison de 1 500 cc d'apports quotidiens.

– L'alcalinisation par l'apport d'un demi-litre par jour d'eau de Vichy afin d'éviter l'acidose favorisant la vaso-occlusion.
– La supplémentation systématique en acide folique à raison de 10 mg/jour.
– L'oxygénothérapie sans toutefois de preuve formelle de l'intérêt de celle-ci hors syndrome thoracique aigu. L'objectif selon les recommandations françaises [8] est d'obtenir une saturation supérieure à 97 %.
– La prescription d'un Respiflow® – spirométrie incitative – afin d'éviter l'hypoventilation alvéolaire (fig. 2).



Fig 2. – Appareil de spirométrie incitative (Respiflow®).

– Proscrire l'exposition à d'éventuels facteurs déclenchants des crises vaso-occlusives (froid, striction vestimentaire, déshydratation par exemple).
– Prévenir les complications thromboemboliques lors d'un décubitus prolongé par l'administration d'une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive.
– La surveillance des paramètres vitaux à savoir fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, température, état de conscience, échelle de sédation, saturation en oxygène, intensité douloureuse le plus souvent par l'intermédiaire de l'échelle numérique simple. Le rythme de surveillance sera de toutes les 4 heures en présence d'une situation clinique sans critères de gravité et au minimum horaire en cas de gravité ou d'administration de morphine.

Mesures thérapeutiques spécifiques

Antalgie de la crise vaso-occlusive

L'urgence est à l'antalgie. Trente minutes paraissent un délai maximal entre l'arrivée du patient et l'administration du premier antalgique [2] ; la médiane d'administration des antalgiques étant

actuellement entre 80 et 90 minutes [6, 48]. Il faut insister sur le fait que certains patients consultant très régulièrement aux urgences peuvent sembler addictifs plus que douloureux pour les soignants [49]. Il est prouvé que ces consultations fréquentes sont liées à la gravité de la drépanocytose [50] ; une fréquence des crises supérieure à 3 ou 4 épisodes par an devant faire considérer la maladie comme sévère [51].
L'antalgique de choix reste la morphine administrée par titration à savoir l'injection intraveineuse répétée de petites doses ou bolus, jusqu'à obtention d'une intensité douloureuse inférieure à 4 [8]. La posologie de ces bolus peut varier selon les études, les équipes. La Haute Autorité de Santé recommande des bolus de 3 milligrammes toutes les 5 minutes dans son texte de 2010. La prescription de morphine devra être rédigée en toutes lettres (y compris sur prescription informatisée), et assortie de la surveillance horaire de l'échelle de sédation et de la fréquence respiratoire. En cas de difficultés à obtenir une voie veineuse chez ces patients au faible capital veineux, la titration pourra être débutée par voie orale à raison de morphine à libération immédiate à 10 milligrammes correspondant à la dose intraveineuse de trois milligrammes. À ce jour, aucune équipe n'a émis de recommandation ou publié d'étude concernant cette voie d'administration en pareille situation. Dans cette perspective, le Mélange Équimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote (MEOPA) semble être une alternative intéressante mais ne présente pas de gain au cours des 72 premières heures tant en termes de consommation morphinique, que de durée d'hospitalisation, de soulagement antalgique, ou d'incidence du syndrome thoracique [18, 52].
L'antalgie permanente et contrôlée par le patient de la morphine (*Patient Controlled Analgesia* ou PCA) est préférable à son administration en débit continu. En effet, une étude comparant PCA *versus* débit continu montre que le groupe PCA consomme significativement moins de morphine que le groupe débit continu et présente moins d'effets secondaires [53]. L'utilisation de la PCA comme mode de titration analgésique est d'ailleurs validée [54].
La surveillance indispensable des patients sous morphine devra être prescrite en demandant le contrôle horaire des paramètres suivants : fréquence respiratoire, état de conscience et échelle de sédation. De même, l'antidote, la naloxone devra être prescrite selon un protocole validé et connu des soignants afin de ne pas retarder son application en cas de surdosage. Rappelons que l'administration de morphine chez des patients naïfs – n'ayant jamais reçu de morphine – impose leur monitorage cardio-respiratoire et la réalisation préalable d'un ECG.
D'autres molécules antalgiques peuvent être administrées au premier rang desquelles le paracétamol par voie orale, et ce, même s'il n'a pas fait la preuve de son efficacité chez ces patients [55]. La prescription de néfopam est actuellement largement répandue chez ces patients difficiles à soulager sans qu'il n'y ait eu d'étude spécifique à cette population. L'administration du néfopam recommandée par l'autorisation de mise sur le marché est la voie intraveineuse,

cependant l'administration sur un sucre permet d'écarter le risque de convulsions lié à la vitesse d'administration [56], sans diminuer l'important risque addictif lié à cette molécule.
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), synergiques avec la morphine, ne sont plus utilisés de façon systématique car n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité en pareil contexte [57]. De plus, les AINS peuvent masquer une éventuelle fièvre et aggraver les conséquences d'un sepsis sévère chez des patients qui, rappelons-le, sont très exposés au risque infectieux.

Syndrome thoracique aigu

En plus des mesures générales et de l'antalgie visant à éviter l'hypoventilation liée à la douleur, le traitement repose principalement sur le maintien d'une volémie optimale et d'une oxygénation permettant de maintenir une saturation périphérique en oxygène (SpO_2) transdermique supérieure à 96 % [8]. La ventilation non invasive comparée à l'oxygénation par voie nasale permet d'améliorer plus rapidement la fréquence respiratoire du patient et la gazométrie sans toutefois avoir d'impact sur la rapidité d'amendement des douleurs, la durée de séjour et le recours à la transfusion [58]. À noter cependant que les patients sous ventilation non invasive ont un ressenti moins bon que ceux traités par oxygénothérapie nasale. La spirométrie incitative ou Respiflow® permet de minimiser ou lever l'hypoventilation et devra être prescrite tant à visée préventive que curative. Elle devra être associée à de la kinésithérapie respiratoire dans un but identique.
L'antibiothérapie ne sera instaurée qu'en cas d'infection pulmonaire associée suspectée ou effective (tableau VI).

Priapisme

En cas de priapisme intermittent, un traitement précoce au domicile du patient par alpha stimulant, l'étiléfrine *per os* 20 à 40 mg (soit 4 à 8 comprimés de 5 mg sans dépasser 6 comprimés en une seule prise) sera instaurée ; les patients se présentant aux urgences du fait de l'inefficacité du traitement *per os*. En cas de priapisme prolongé (entre 1 et 3 heures), une ampoule d'étiléfrine 10 mg non diluée sera injectée en intracaverneux et à renouveler 20 minutes après en cas de détumescence incomplète. Au-delà de 3 heures, ou en cas d'échec des deux injections d'étiléfrine, il conviendra de procéder au drainage des corps caverneux en insérant une aiguille à ailettes 19 G (type Butterfly®) à 45 degrés avec le bord latéral de la verge ou directement en transglandulaire ou juste sous le sillon balano-préputial créant ainsi une anastomose caverno-spongieuse, en massant doucement la verge. Le sang obtenu sera d'autant plus noir que l'épisode aura duré longtemps. Une fois que le sang rouge apparait, soit après un délai de 20 à 30 minutes, l'injection d'étiléfrine 10 mg est recommandée avec échange transfusionnel en urgence. En cas

d'échec, l'indication chirurgicale sera à discuter. Il est à noter que les injections d'alpha stimulants sont très efficaces [20, 59]. Le schéma de prise en charge thérapeutique est résumé dans la figure 3 [8, 60, 61].
L'urgence du traitement justifie de pouvoir disposer d'étiléfrine injectable en permanence.

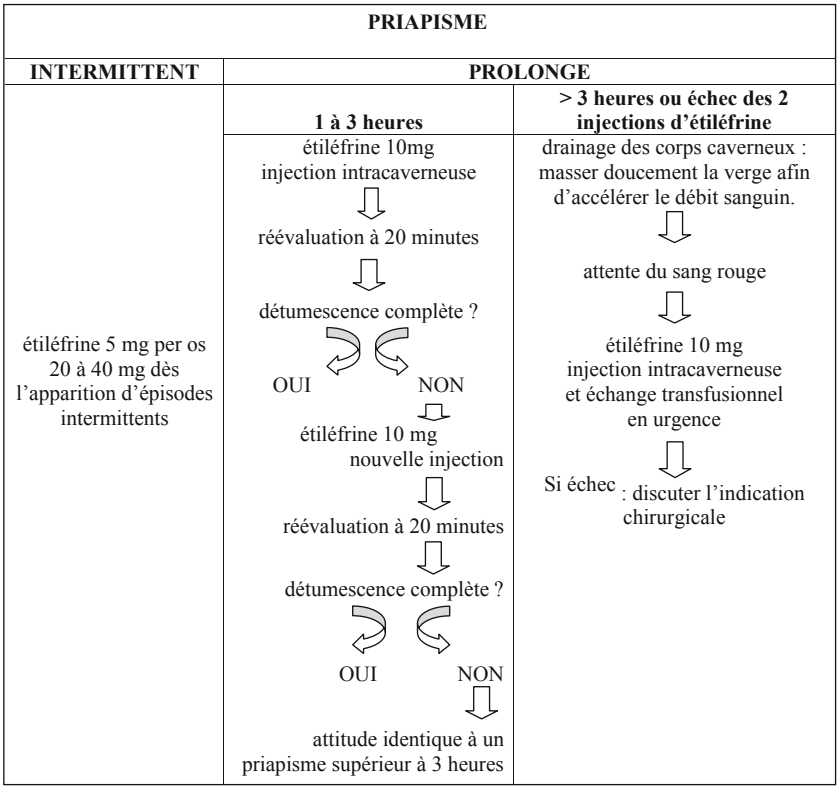


Fig. 3 – Algorithme de prise en charge du priapisme des patients drépanocytaires.

Anémie aiguë

Le choix du traitement ne dépend pas directement du chiffre de l'hémoglobine mais de la tolérance clinique de l'anémie. Ainsi, la transfusion est-elle indispensable en cas de mauvaise tolérance, mais aussi en l'absence de régénération à savoir un chiffre de réticulocytes bas. Les règles transfusionnelles devront être scrupuleusement respectées notamment en termes de compatibilité afin d'éviter autant que possible l'allo-immunisation. En cas d'anémie imputable à un accident transfusionnel, il faudra éviter, dans la mesure du possible, une nouvelle transfusion du fait du risque majeur d'hémolyse [8]. L'hydroxyurée n'a aucune indication en aigu. À l'heure actuelle, il n'y a pas de place pour l'érythropoïétine [22].

Accident vasculaire cérébral

Tout patient drépanocytaire suspect d'un accident vasculaire cérébral doit bénéficier d'une prise en charge spécifique par échange transfusionnel en tenant compte des incompatibilités transfusionnelles éventuelles, au mieux en milieu neuro-vasculaire aigu, surtout si l'accident est apparu dans les 2 heures précédant la prise en charge [8]. La thrombolyse est proscrite compte tenu du risque hémorragique élevé. La transfusion est alors impérative afin de diminuer le taux d'hémoglobine S et ainsi améliorer la rhéologie. Les mesures générales usuelles à la prise en charge d'un accident vasculaire cérébral seront identiques (repos au lit, position de la tête, surveillance…).

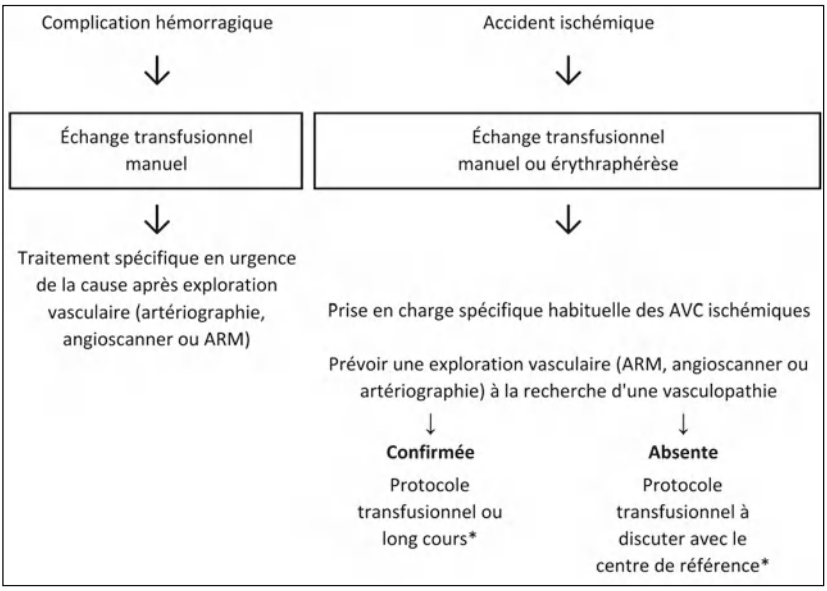


Fig. 4 – Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte [22].

Antibiothérapie

Sans prendre de retard à l'instauration de l'antibiothérapie, les prélèvements bactériologiques adaptés au site infectieux devront être réalisés. Le choix de l'antibiotique repose comme pour le patient non drépanocytaire sur l'analyse du site infectieux pressenti ou avéré, les allergies éventuelles du patient. La voie d'administration sera déterminée selon le contexte clinique. Du fait de l'asplénie fonctionnelle, en l'absence de site infectieux patent mais en présence de fièvre, une antibiothérapie empirique par amoxicilline sera instaurée afin de couvrir *a priori Streptococcus pneumoniae*.

Tableau VI – Récapitulatif des antibiothérapies à instaurer selon la situation clinique [22].

Situation clinique	Germes ciblés	Antibiothérapie
Sepsis grave ou choc septique	Salmonelles mineures, pneumocoque, staphylocoque doré	Céfotaxime 2 g 3 fois par jour IV + Gentamicine 4 mg/kg en une injection IVL
Fièvre et anomalies auscultatoires ou radiologiques	Pneumocoque	Amoxicilline 3 g/jour IV (télithromycine en cas d'allergie : 800 mg/jour en une prise) *Signes de sévérité* Amoxicilline 3 g/jour IV + Spiramycine 3 MUI 3 fois par jour IV
Fièvre et suspicion d'infection de cathéter	Staphylocoque doré	Vancomycine 1 g 2 fois par jour IV + Gentamicine 4 mg/kg en une injection IVL
Suspicion d'arthrite ou d'ostéomyélite dont le traitement sans retard sera précédé de prélèvements	Staphylocoque probable	Cloxacilline 2 g 3 fois par jour IV + Gentamicine 4 mg/kg en 2 injections si ostéite et 1 injection si pas d'ostéite
	Streptocoque ou pneumocoque probable	Amoxicilline 3 g/jour IV + Gentamicine 4 mg/kg en 2 injections si ostéite et 1 injection si pas d'ostéite
	Entérobactérie probable	Céfotaxime 2 g 3 fois par jour IV + Gentamicine 4 mg/kg en 2 injections si ostéite et 1 injection si pas d'ostéite
	Direct négatif	Céfotaxime 2 g 3 fois par jour IV + Gentamicine 4 mg/kg en 2 injections si ostéite et 1 injection si pas d'ostéite
Infection urinaire		Basse : Pas d'indication au traitement minute
Fièvre isolée ou crise vaso-occlusive fébrile sans point d'appel clinique (T°C > 38,5 °C)	Pneumocoque	Amoxicilline 3 g/jour IV Si allergie : Céfotaxime 2 g 3 fois par jour IV

IV : voie intraveineuse ; IVL : voie intraveineuse lente ; M : million ; UI : unité internationale ; T°C : température.

Transfusion

Du fait du nombre fréquent de transfusions chez ces patients, seuls des culots phénotypés, compatibilisés seront utilisés afin d'éviter l'allo-immunisation.

La transfusion simple a pour seule indication l'anémie aiguë mal tolérée notamment au-dessous de 6 g/dL sous réserve qu'il n'existe pas de contre-indications (anémie chronique stable, infections, petite chirurgie, ostéonécrose aseptique de hanche ou d'épaule). Il ne faudra pas dépasser le seuil post-transfusionnel de 11 g/dL d'hémoglobine [8] (tableaux VII et VIII).

Tableau VII – Indications à un échange transfusionnel urgent.

Indications	Modalités
Accident vasculaire cérébral Syndrome thoracique aigu sévère Crise vaso-occlusive prolongée (> 8 jours) Défaillance multiviscérale Complication intercurrente sévère avec mise en jeu du pronostic vital	Saignée en deux fois précédant la transfusion selon les doses indiquées dans le tableau VIII, sans dépasser 7 mL/kg

Tableau VIII – Recommandations transfusionnelles [22].

Taux d'hémoglobine initial en g/dL	Volume de la 1re saignée	Volume de la 2e saignée	Transfusion Culots globulaires (CG)
	0	0	2 à 3 CG
7,5	0	0	3 CG
8	0	0	2 CG
8,5	0	0	2 CG
9	150 mL	200 mL	2 CG
9,5	150 mL	250 mL	2 CG
10	200 mL	250 mL	2 CG
10,5	200 mL	300 mL	2 CG
11	300 mL	350 mL	2 CG
11,5	350 mL	350 mL	2 CG
12	350 mL	400 mL ± une saignée le lendemain	2 CG

L'échange transfusionnel est requis en urgence en cas d'accident vasculaire cérébral, de syndrome thoracique aigu sévère, de crise vaso-occlusive prolongée (> 8 jours) malgré une antalgie bien conduite, de défaillance multiviscérale, de toute complication intercurrente sévère avec mise en jeu du pronostic vital. Le volume total de la saignée ne devra pas excéder 7 mL/kg et sera obtenu en deux fois pour des raisons pratiques (difficultés à obtenir le volume requis en une fois).

Conclusion

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus fréquente. Elle expose le patient à une anémie hémolytique chronique compliquée d'événements aigus dont les conséquences sur ce terrain fragile peuvent être rapidement graves, surtout chez l'homozygote, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Devant le caractère polymorphe des complications aiguës, l'analyse de la situation clinique éclairée par les investigations complémentaires idoines devra être minutieuse à la recherche en premier lieu de signes de gravité dont l'existence imposera un recours facilité en soins intensifs. La surveillance rapprochée de ces patients fragiles est un élément capital, permettant de déceler une aggravation éventuelle aussi précocement que possible.

Références

1. Suzan F, Paty AC (2012) Études descriptives de la mortalité et des hospitalisations liées à la drépanocytose en France. Bull Epidémiol Hebd 27-8
2. Gillis VL, Senthinathan A, Dzingina M *et al.* (2012) Management of an acute painful sickle cell episode in hospital: summary of NICE guidance. BMJ 344: e4063
3. Serjeant GR, Ceulaer CD, Lethbridge R *et al.* (1994) The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. Br J Haematol 87: 586-591
4. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS *et al.* (2012) Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. Haematologica 97: 1136-41
5. Ballas SK, Lusardi M (2005) Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. Am J Hematol 79: 17-25
6. Tanabe P, Myers R, Zosel A *et al.* (2007) Emergency department management of acute pain episodes in sickle cell disease. Acad Emerg Med 14: 419-25
7. Habibi A, Bachir D, Godeau B (2004) Les complications aiguës de la drépanocytose. Rev Prat 54: 1548-56
8. Platt OS (2000) The acute chest syndrome of sickle cell disease. N Engl J Med 342: 1904-7
9. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F *et al.* (2000) Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. Chest 117: 1386-92

10. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH *et al.* (1997) Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood 89: 1787-92
11. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T *et al.* (1988) Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. Medicine (Baltimore) 67: 66-76
12. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH (2006) Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. Am J Respir Crit Care Med 173: 1264-9
13. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B *et al.* (1994) The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood 84: 643-9
14. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN *et al.* (2000) Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med 342: 1855-65
15. Quinn CT, Buchanan GR (1999) The acute chest syndrome of sickle cell disease. J Pediatr 135: 416-22
16. McMahon L, Mark E (1997) Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 34-1997. A 22-year-old man with a sickle cell crisis and sudden death. N Engl J Med 337: 1293-301
17. Gladwin MT, Rodgers GP (2000) Pathogenesis and treatment of acute chest syndrome of sickle-cell anaemia. Lancet 355: 1476-8
18. Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D *et al.* (2011) Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. JAMA 305: 893-902
19. Gladwin MT, Vichinsky E (2008) Pulmonary complications of sickle cell disease. N Engl J Med 359: 2254-65
20. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR *et al.* (1999) Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. J Pediatr Hematol Oncol 21: 518-22
21. Ramos CE, Park JS, Ritchey ML, Benson GS (1995) High flow priapism associated with sickle cell disease. J Urol 153: 1619-21
22. Lionnet F, Arlet JB, Bartolucci P *et al.* (2009) Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. Rev Med Interne 30 (Suppl 3): S162-223
23. Micel L, Nuss R, Fenton L *et al.* (2011) Non-palpable splenic enlargement as the etiology of abdominal pain in an adolescent with hemoglobin SC disease. Pediatr Blood Cancer 57: 352-53
24. Koduri PR, Kovarik P (2006) Acute splenic sequestration crisis in an adult with sickle beta-thalassemia. Ann Hematol 85: 633-635
25. Brousse V, Elie C, Benkerrou M *et al.* (2012) Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. Br J Haematol 156: 643-648
26. Koduri PR, Kovarik P (2006) Acute splenic sequestration crisis in an adult with sickle beta-thalassemia. Ann Hematol 85: 633-635
27. Githens JH, Gross GP, Eife RF, Wallner SF (1977) Splenic sequestration syndrome at mountain altitudes in sickle/hemoglobin C disease. J Pediatr 90: 203-6
28. Mallouh AA, Qudah A (1993) Acute splenic sequestration together with aplastic crisis caused by human parvovirus B19 in patients with sickle cell disease. J Pediatr 122: 593-5
29. Bond LR, Hatty SR, Horn ME *et al.* (1987) Gall stones in sickle cell disease in the United Kingdom. Br Med J (Clin Res Ed) 295: 234-6

30. Green TW, Conley CL, Berthrong M (1953) [The liver in sickle cell anemia]. Bull Johns Hopkins Hosp 92: 99-127
31. Song YS (1957) Hepatic lesions in sickle cell anemia. Am J Pathol 33: 331-51
32. Banerjee S, Owen C, Chopra S (2001) Sickle cell hepatopathy. Hepatology 33: 1021-8
33. Berry PA, Cross TJ, Thein SL *et al.* (2007) Hepatic dysfunction in sickle cell disease: a new system of classification based on global assessment. Clin Gastroenterol Hepatol 5: 1469-76
34. Ballas SK (2001) Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. Semin Hematol 38: 30-6
35. Ahmed S, Shahid RK, Russo LA (2005) Unusual causes of abdominal pain: sickle cell anemia. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19: 297-310
36. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ (2006) Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. Lancet Neurol 5: 501-12
37. Gavins F, Yilmaz G, Granger DN (2007) The evolving paradigm for blood cell-endothelial cell interactions in the cerebral microcirculation. Microcirculation 14: 667-81
38. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA *et al.* (1998) Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood 91: 288-94
39. Adams RJ, McKie VC, Carl EM *et al.* (1997) Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. Ann Neurol 42: 699-704
40. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C *et al.* (2011) Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. Blood 117: 1130-40
41. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG *et al.* (2002) Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. Blood 99: 3014-8
42. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI *et al.* (2010) Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. JAMA 303: 1823-31
43. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC *et al.* (2012) Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. Blood 119: 4587-96
44. Almeida A, Roberts I (2005) Bone involvement in sickle cell disease. Br J Haematol 129: 482-90
45. Anyaegbu CC, Okpala IE, Aken'ova AY, Salimonu LS (1999) Complement haemolytic activity, circulating immune complexes and the morbidity of sickle cell anaemia. APMIS 107: 699-702
46. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR *et al.* (2007) Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 44: 1428-33
47. Overturf GD (2003) Prevention of invasive pneumococcal infection in sickle cell disease: on the threshold of a new era of successes? J Pediatr 143: 423-5
48. Lazio MP, Costello HH, Courtney DM *et al.* (2010) A comparison of analgesic management for emergency department patients with sickle cell disease and renal colic. Clin J Pain 26: 199-205
49. Zempsky WT (2009) Treatment of sickle cell pain: fostering trust and justice. JAMA 302: 2479-80
50. Aisiku IP, Smith WR, McClish DK *et al.* (2009) Comparisons of high versus low emergency department utilizers in sickle cell disease. Ann Emerg Med 53: 587-93

51. Charache S, Terrin ML, Moore RD *et al.* (1995) Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med 332: 1317-22
52. Vivien B, Adnet F, Bounes V *et al.* (2012) Sédation et analgésie en structure d'urgence. Ann Fr Anesth Reanim 29: 934-9
53. van Beers EJ, van Tuijn CF, Nieuwkerk PT *et al.* (2007) Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. Am J Hematol 82: 955-60
54. Melzer-Lange MD, Walsh-Kelly CM, Lea G *et al.* (2004) Patient-controlled analgesia for sickle cell pain crisis in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care 20: 2-4
55. McQuay H (1999) Opioids in pain management. Lancet 353: 2229-32
56. Aymard G, Warot D, Demolis P *et al.* (2003) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. Pharmacol Toxicol 92: 279-86
57. Bartolucci P, El Murr T, Roudot-Thoraval F *et al.* (2009) A randomized, controlled clinical trial of ketoprofen for sickle-cell disease vaso-occlusive crises in adults. Blood 114: 3742-7
58. Fartoukh M, Lefort Y, Habibi A *et al.* (2010) Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: a pilot study. Intensive Care Med 36: 1355-62
59. Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD *et al.* (2000) Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. Blood 95: 78-82
60. Roupret M, Beley S, Traxer O *et al.* (2005) Management of priapism in patients with sickle-cell anaemia. Prog Urol 15: 392-6; discussion 396-7
61. Rogers ZR (2005) Priapism in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am 19: 917-28, viii

Myocardites et myopéricardites

18

C. MEUNE, L. AÏSSOU ET F.-X. GOUDOT

Points essentiels

- La myocardite est une inflammation du myocarde ; sa fréquence est probablement sous-estimée.
- Parmi les nombreuses étiologies rapportées, l'origine virale est la plus fréquente.
- Elles sont responsables de certaines morts subites de sujets jeunes et de 10-20 % des myocardiopathies dites « idiopathiques ».
- Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique.
- Le traitement repose sur la prise en charge générale de l'insuffisance cardiaque et dans certains cas des traitements spécifiques.

Introduction

Les myocardites aiguës sont définies comme étant une inflammation aiguë du myocarde ; son incidence est difficile à évaluer précisément, mais il ne s'agit vraisemblablement pas d'une maladie exceptionnelle [1, 2]. La forme clinique des myocardites est très hétérogène ; ses étiologies sont nombreuses [3], les symptômes et la présentation initiale vont de la péricardite aiguë avec élévation de troponine [4-6] à l'infarctus du myocarde à coronaire saine [7-10] et à l'insuffisance cardiaque [11-13].

L'une des conséquences est la difficulté pour le praticien d'établir le diagnostic. L'absence de diagnostic peut avoir de graves conséquences, car les myocardites seraient responsables de près de 10 % des cas de cardiomyopathie dilatée [14, 15] et sont une cause fréquente de mort subite chez les patients de moins de 40 ans [16, 17].

En théorie, le diagnostic de certitude de myocardite est histologique et repose sur les critères de Dallas [18]. Néanmoins, la faible

C. Meune (✉), L. Aïssou et F.-X. Goudot, Université Paris XIII, service de Cardiologie, Hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, AP-HP, 125, rue de Stalingrad, 93 009 Bobigny Cedex – e-mail : christophe.meune@avc.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

sensibilité de la biopsie endomyocardique, le manque d'expérience de nombreux centres, le risque de complications et le développement d'outils non invasifs prometteurs expliquent le très faible nombre de biopsies réalisées en pratique clinique chez les patients suspects de myocardite aiguë [19, 20]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est actuellement considérée comme le meilleur outil pour le diagnostic de myocardite en pratique quotidienne [10, 21-25].

Épidémiologie

Il est difficile d'estimer l'incidence réelle des myocardites ou myopéricardites.
Les formes fulminantes sont exceptionnelles (10 cas/million d'habitant et par an) et leur incidence semble inchangée depuis de nombreuses années [26, 27].
À l'opposé, une myocardite a été retrouvée responsable de 9,6 % des cas de cardiopathie dilatée dans une large série [15].
Dans 4 à 20 % des morts subites des adultes jeunes, appelés au service militaire et/ou d'athlètes, une myocardite a pu être prouvée [28, 29].
Dans notre expérience personnelle, en région urbaine, nous avons observé 20 cas de myocardite aiguë prouvée sur une période de 2 ans consécutifs (entre 2004 et 2006), ce qui correspondait à 0,6 % de l'ensemble des admissions (données personnelles).

Étiologie

Les étiologies possibles des myopéricardites sont nombreuses. Ainsi, elles peuvent être la conséquence d'une atteinte infectieuse virale, bactérienne, parasitaire, fongique, être d'origine toxique ou être associée à une maladie de système (tableau I). Enfin, la myocardite du péri-partum doit être citée à part car son mécanisme diffère de celui des autres myocardites ou myopéricardites.
En Europe et en Amérique du Nord, ce sont les causes infectieuses virales les plus fréquentes. Le virus Cocksackie B était l'agent le plus fréquemment incriminé jusqu'aux années 1990, mais actuellement les agents les plus fréquents sont le parvovirus B19, le virus Herpès du groupe 6 (HHV6) et dans une moindre mesure le cytomégalovirus (CMV) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [30-32]. Le clinicien doit donc être particulièrement vigilant en période d'épidémie virale, y compris à des agents peu fréquents [33].

Tableau I – Étiologies des myocardites. Adapté d'après Elamm [25].

Virus	Bactéries	Toxiques	Hypersensibilité
Adénovirus *	Chlamydiae	Anthracyclines*	Céphalosporines
Chikungunya	Choléra	Arsenic	Clozapine
Cocksackie virus B *	Mycoplasme	Catécholamines	Diurétiques
Cytomégalovirus *	*Neisseira*	Cocaïne*	Insectes
Virus Epstein-Barr (EBV)*	Salmonelle	Cuivre	Lithium
Fièvre jaune	Staphylocoque	Éthanol *	Sulfamides
Virus hépatite C	Streptococoque	Monoxyde de carbone	Toxine tétanique
Virus Herpès simple (HSV)	Tétanos	Mercure	Tétracyclines
HIV	Tuberculose	Plomb	Maladies systémiques
Influenzae	Spirochètes	Protozoaires	Hyperéosinophilie
Parvovirus B19 *	Leptospirose	Maladie de Chaggas	Maladie de Kawasaki
Virus poliomyélite	Maladie de Lyme	Leishmanioses	Sarcoïdose
Rubéole	Syphilis	Paludisme	Sclérodermie systémique
Virus varicelle zona (VZV)			Granulomatose de Wegener

*Cause fréquente.

Parmi les atteintes toxiques, il faut citer en premier l'alcool et certaines chimiothérapies, mais aussi les catécholamines, la cocaïne, certains antirétroviraux et certains venins [31].
Les myocardites d'hypersensibilité ont habituellement un contexte évocateur avec fièvre, hyperéosinophilie, signes cutanés et articulaires et l'origine médicamenteuse est fréquente.
Enfin, une myocardite ou une myopéricardite peut survenir au cours d'une connectivite, et notamment chez les patients de sarcoïdose ou de sclérodermie systémique [34].
Plusieurs facteurs peuvent expliquer les différences de sensibilité entre individus face aux agents infectieux à tropisme cardiaque. Ces mécanismes sont imparfaitement élucidés et comprennent des prédispositions génétiques, les hormones sexuelles (testostérone notamment) et des facteurs environnementaux comme la dénutrition et certaines carences vitaminiques [35].

Physiopathologie

La physiopathologie exacte des myocardites chez l'homme est imparfaitement connue. La majorité de nos connaissances est extrapolée à partir d'études expérimentales menées chez l'animal après infection par des virus à tropisme cardiaque.
L'étude de ces modèles expérimentaux de myocardite virale permet d'individualiser trois phases. Leur distinction peut avoir certaines conséquences thérapeutiques.

Première phase

De durée brève (quelques jours), elle correspond à l'infection virale. Elle est responsable d'une nécrose myocardique et entraîne une activation du système immunitaire. L'activation des récepteurs Toll-like receptor (TLR) entraîne la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le *tumor necrosis factor*-α (TNFα) et l'interleukine-1β (IL-1β). Ces cytokines pro-inflammatoires vont attirer de nombreuses cellules immunitaires et sont responsables de lésion des cardiomyocytes [36].

Deuxième phase

De durée intermédiaire, elle est responsable de la majorité des lésions observées. Elle est due à la persistance de l'activation immunitaire en dépit de la disparition du virus (dans la majorité des cas). L'immunité cellulaire joue ici un rôle majeur en favorisant la destruction des myocytes par les cellules *Natural Killer* ou par le biais de la sécrétion de cytokines [36].

Troisième phase

Prolongée, elle peut aboutir au remodelage ventriculaire et à la dysfonction chronique. Son origine est multifactorielle et plusieurs hypothèses ont été avancées comme la persistance d'une réplication virale active intramyocardique, la réaction inflammatoire et/ou auto-immune. Il semble néanmoins que les cytokines profibrotiques telles que le TNFα, l'IL-1β, IL 4, IL 17 et le *transforming growth factor*-β1 (TGF-β1) initient le remodelage durant la phase aiguë de la myocardite, ce qui va aboutir à des lésions de fibrose plusieurs semaines ou mois après [25].
Enfin, certains auteurs ont également suggéré que l'existence d'un spasme coronaire favoriserait cette évolution des myocardites virales vers la dilatation et la dysfonction ventriculaire chronique.

Diagnostic positif

Signes cliniques et symptômes

Les signes cliniques de myocardite sont non spécifiques.
Dans notre expérience, la myocardite est plus fréquente chez l'homme (sex-ratio 1,8), jeune (40 ans environ) et survient plus volontiers l'hiver. La majorité des patients présente des facteurs de risque d'athérosclérose (au moins 1 FDR chez 75 % des patients), et la douleur thoracique est le symptôme le plus fréquent. Chez

plus de la moitié des patients, les caractéristiques sémiologiques de cette douleur évoquent une origine coronarienne.
Dans certains cas, le symptôme principal est la dyspnée, les signes cliniques ceux de l'insuffisance cardiaque pouvant aller jusqu'au choc cardiogénique.
La fièvre à l'admission ou l'existence de signes extracardiaques (arthralgie, myalgie) est certes évocatrice mais très rare (tableaux II et III). La notion d'épisode infectieux récent doit être recherchée avec attention car elle est très évocatrice ; elle est plus fréquente dans les cas de myocardite fulminante.

Tableau II – Circonstances cliniques devant faire systématiquement rechercher une myocardite.

Insuffisance cardiaque	Chez adulte jeune Forme grave voire choc cardiogénique d'emblée Précession épisode pseudo-infectieux Coexistence de troubles conductifs
Douleur thoracique	Tableau « d'infarctus myocardique à coronaire saine » Péricardite aiguë
Mort subite de l'adulte jeune	

Dans tous les cas, lorsque la fièvre et/ou les signes généraux sont importants.

L'électrocardiogramme peut être normal (un tiers des patients), montrer des troubles conductifs auriculo-ventriculaires, une hyperexcitabilité ventriculaire ou supraventriculaire, des troubles de la repolarisation diffus ou parfois systématisés comme lors d'un IDM [7, 8].

Enzymes cardiaques

La libération dans la circulation de l'isoforme cardiaque de la troponine I ou T (cTnI ou cTnT) signe la lésion et/ou la mort cellulaire. De plus, leur valeur est corrélée à la gravité de la maladie [37]. Néanmoins, plusieurs études ont suggéré que la seule mesure de la concentration de cTn à l'admission avait une faible sensibilité < 50 % pour le diagnostic de myocardite [25, 38]. Le développement récent des dosages hypersensibles de cTn devrait améliorer la sensibilité de la méthode comme cela a été prouvé pour la détection de l'IDM [39].

Peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques de type B (BNP et son extrémité N-terminale le NT-proBNP) sont des marqueurs de contrainte ventriculaire et ont le mérite de pouvoir différencier l'insuffisance cardiaque aiguë de la forme chronique. Aussi, plusieurs études ont rapporté des concentrations élevées de ces peptides chez les patients atteints myocardite [38].

Marqueurs d'inflammation

Les marqueurs non spécifiques d'inflammation, tels que la l'augmentation de la vitesse de sédimentation ou l'élévation de la c-réactive protéine (CRP), l'hyperleucocytose sont fréquents mais rarement utilisés à titre diagnostique du fait de leur absence de spécificité.
La protéine soluble Fas, une protéine membranaire appartenant à la famille des récepteurs du TNF et son ligand (FasL) sont souvent élevés au cours de la myocardite aiguë et associés à un risque accru de décès [40]. Les concentrations de TNFα et d'IL-10 sont élevées au cours de la myocardite aiguë de manière significativement plus importante qu'au cours de l'IDM ; leur concentration est également corrélée au pronostic [40].

Recherche d'autoanticorps

Les patients atteints de myocardite développent fréquemment des autoanticorps anti-myosine cardiaque ou anti-récepteur β adrénergique. Dans une étude, la proportion de patients avec autoanticorps cardiaques mise en évidence par immunofluorescence atteignait 59 %.

Recherche de l'agent responsable

Le bilan étiologique des myocardites est largement dominé par la recherche d'agents infectieux viraux.
La valeur diagnostique des sérologies virales est limitée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la plupart des virus responsables de myocardite sont largement prévalents dans la population générale. De plus, les phénomènes de réactivation, réinfection, certaines réactions croisées et la durée limitée de positivité des IgM peuvent fausser l'interprétation. En pratique, seule la sérologie VIH est systématiquement effectuée.
La recherche directe de la présence de l'agent infectieux est en théorie plus pertinente. Les mises en culture de tissus biologiques, la PCR et l'immunohistochimie peuvent ainsi permettre de localiser le virus dans le sang et surtout dans le myocarde après biopsie [25].

Échocardiographie

Il n'existe pas de signe échocardiographique spécifique des myocardites.
Felker *et al*. ont corrélé les données cliniques, histologiques et échocardiographiques chez 54 patients atteints de myocardite

aiguë. Les patients avec myocardite fulminante avaient souvent une hypertrophie myocardique, sans dilatation cavitaire et une dysfonction contractile majeure. Au contraire, dans les formes aiguës non fulminantes, il n'existe pas d'hypertrophie myocardique, les cavités sont dilatées et il existe une dysfonction contractile [41].

La coexistence d'un épanchement péricardique et d'une dysfonction contractile oriente vers le diagnostic de myopéricardite, mais n'est pas suffisante pour se dispenser des autres examens.

Le principal intérêt de l'échocardiographie est de permettre d'écarter certaines causes d'insuffisance cardiaque comme les cardiopathies congénitales, les valvulopathies, de rechercher un épanchement péricardique associé compressif (tableau de myopéricardite avec tamponnade), et d'évaluer la sévérité de l'atteinte ventriculaire gauche. La présence d'une fonction ventriculaire droite altérée est également un marqueur de mauvais pronostic.

Coronarographie

Elle ne permet pas d'affirmer le diagnostic de myocardite, mais elle est souvent nécessaire en urgence afin d'éliminer un IDM. Dans notre expérience, une coronarographie a été nécessaire chez 70 % des patients.

IRM cardiaque

L'IRM est probablement l'examen non invasif le plus sensible pour affirmer le diagnostic de myocardite aiguë. L'anomalie fréquemment observée est un rehaussement tardif de la paroi libre du VG en séquence T2 après injection de gadolinium qui respecte le sous endocarde ; l'atteinte est volontiers régionale et affecte surtout la paroi inféro-latérale. Cet aspect diffère de celui observé lors d'un IDM.

La sensibilité de la méthode dépend des critères diagnostiques retenus et varie entre 67 % et 88 % [25, 42].

L'IRM permet également de guider les biopsies.

De plus, elle permet dans les formes plus tardives de la maladie, au stade de cardiomyopathie dilatée, de différencier une origine ischémique et non ischémique.

Biopsie endomyocardique

Si la biopsie endomyocardique est le gold standard pour le diagnostic de myocardite aiguë, elle est rarement réalisée par la majorité des équipes cliniques car sa supériorité par rapport aux

nouvelles méthodes non invasives (IRM surtout) n'est pas démontrée dans la majorité des cas.
En 2007, les sociétés savantes américaines et européennes recommandent la réalisation de biopsies (recommandation de classe I) en cas d'insuffisance cardiaque aiguë sévère (nécessitant un support inotrope ou une assistance mécanique) et survenant moins de 2 semaines après un épisode viral, et chez les patients avec suspicion de myocardite fulminante [43].
La fréquence des complications rapportées par les équipes expertes (pneumothorax, embolie gazeuse, perforation myocardique, décès) ne dépasse pas 1 %.
Selon les critères de Dallas, le diagnostic de myocardite associe infiltrat inflammatoire et nécrose myocytaire.

Tableau III – Examens paracliniques immédiats et ceux pouvant être différés.

Examen	Réalisation	Intérêt diagnostique	Intérêt pronostique
Examens immédiats			
ECG	Systématique	±	-
Troponine	Systématique	+	++
BNP/NT-proBNP	Recommandé	+	++
NFS	Systématique	+	-
VS ou CRP	Systématique	+	-
Échocardiographie	Systématique	+ (forme fulminante ?)	+++
Coronarographie	Pour éliminer IDM Inutile si diagnostic affirmé à IRM	+ (diagnostic différentiel)	-
Examens pouvant être différés			
TNFα, IL10, FAS	Rarement	++	++
Sérologies virales	VIH systématique Autres rarement faites	+	-
Recherche connectivite	Seulement si orientation	-	-
IRM	Systématique	+++	+++
Biopsie endomyocardique	Rarement	++	+

IDM : infarctus du myocarde.

Évolution – Pronostic

La myocardite ou myopéricardite est une urgence vitale. Sa simple suspicion impose une hospitalisation immédiate avec monitorage cardiaque.

La principale complication immédiate est l'insuffisance cardiaque aiguë, voire sa forme grave, le choc cardiogénique, qui peut être réfractaire et nécessiter des thérapeutiques lourdes comme l'assistance circulatoire et/ou la transplantation.
Les autres complications immédiates sont la survenue possible de troubles du rythme ou de conduction qui peuvent engager le pronostic vital, et la tamponnade en cas de myopéricardite.
À long terme, le risque est l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée responsable d'insuffisance cardiaque chronique.
De façon surprenante, le pronostic à long terme est inversement proportionnel à la gravité initiale comme l'ont montré McCarthy *et al*. dans une série récente de 147 patients dont 132 avec myocardite aiguë et 15 avec myocardite fulminante ; la survie à 10 ans était de 45 % dans les formes aiguës contre 90 % dans les formes fulminantes [26]. Plus récemment, une équipe française a même rapporté chez 41 patients atteints de myocardite fulminante grave, nécessitant une assistance circulatoire, la récupération d'une fonction ventriculaire gauche normale chez 43 % d'entre eux et une qualité de vie normale [37].

Traitement

Les seules recommandations communément admises sont le repos au lit, le traitement symptomatique (de l'insuffisance cardiaque, des troubles du rythme) et l'éviction de tout médicament non indispensable afin d'éviter les myocardites d'hypersensibilité.
Les autres traitements sont soit délétères, soit ont été étudiés sur des modèles animaux ou dans des études non randomisées.

Repos au lit

Le repos au lit est la plus ancienne des recommandations et est impératif durant les phases précoces de la maladie. Son efficacité a été récemment prouvée par des études expérimentales menées chez le porc et la souris et quelques essais cliniques.

Traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque

Il est fondamental. Les médicaments inotropes négatifs doivent être contre-indiqués (bêtabloqueurs inclus) lors de la phase aiguë. En cas de choc cardiogénique, il ne faut pas hésiter à recourir aux inotropes positifs et à l'assistance circulatoire en transférant les patients dans un centre médi-co-chirurgical adapté. Dans une étude française récente, 80 % des patients avec myocardite fulminante ont nécessité la mise sous assistance biventriculaire [37].

Une fois la phase aiguë passée, le traitement est similaire à celui de l'insuffisance cardiaque chronique et repose entre autre sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les bêtabloqueurs.
Les IEC pourraient être également indiqués dès la phase aiguë comme le suggèrent certaines études expérimentales qui montrent leur capacité à limiter le remodelage, mais aussi une diminution de l'inflammation, de la nécrose et même de la mortalité lorsqu'ils sont administrés très précocement.
La digoxine a peu d'intérêt la prise en charge des myocardites ; elle ne réduit pas la mortalité dans l'insuffisance cardiaque et augmente expérimentalement l'expression de cytokines pro-inflammatoires.

Aspirine et AINS

L'aspirine à forte posologie et, dans une moindre mesure, les AINS, sont fréquemment prescrits au cours des myocardites, soit en raison d'une péricardite associée, soit pour traiter les manifestations symptomatiques de l'infection virale présumée. Pourtant, plusieurs études expérimentales ont démontré que l'aspirine et les différents AINS étaient délétères au cours des myocardites, en inhibant la synthèse d'interféron, en favorisant la persistance et la réplication virale, ce qui entraînait une surmortalité [44].

Immunosuppresseurs

À partir de la physiopathologie des myocardites où le système immunitaire joue un rôle majeur, plusieurs auteurs ont évoqué un rôle bénéfique des immunosuppresseurs.
Les premières études expérimentales ont permis de mieux sélectionner les sujets pouvant bénéficier d'un tel traitement en démontrant un possible effet bénéfique dans les seules myocardites à cellules géantes et un rôle délétère dans les myocardites virales.
Seule une poignée d'études contrôlées ont comparé l'effet de différents immunosuppresseurs par rapport au placebo. Dans ces études, dont le récent Myocarditis Treatment Trial, les immunosuppresseurs étaient bien tolérés mais n'amélioraient pas le pronostic [45].
En conclusion, en dehors des atteintes cardiaques survenant dans le cadre de connectivites, la prescription d'immunosuppresseur doit être réservée aux seules formes actives, sévères, dont l'origine virale a pu être écartée avec certitude. Certains critères histologiques précis ont été proposés comme étant le préambule indispensable à la prescription d'immunosuppresseurs (présence d'un infiltrat lymphocytaire, augmentation de l'expression des antigènes HLA I et II, augmentation des molécules d'adhésion au niveau endothélial et de l'interstitium, augmentation des IgA, IgG et IgM et absence de génome viral).

Agents antiviraux, vaccins et immunoglobulines

Dans une étude récente, les immunoglobulines intraveineuses n'ont pas montré de supériorité par rapport à un placebo chez des patients avec insuffisance cardiaque récente ; la faible proportion de patients avec myocardite prouvée histologiquement laisse encore néanmoins un espoir à ce traitement [46].

Intuitivement, la forte prévalence de l'origine virale au sein des myocardites pourrait suggérer une efficacité des traitements antiviraux. Cette hypothèse a été vérifiée par quelques faits cliniques isolés et certaines études expérimentales. Le moment de leur introduction semble capital, comme rapporté dans un modèle murin de myocardite à Coxsackie virus où la ribavirine débutée dès le jour de l'infection réduisait l'atteinte myocardite et améliorait la survie, alors que débutée à J4, il n'y avait pas de supériorité par comparaison au groupe contrôle [47]. Ceci correspond aux données physiopathologiques où l'on observe que la progression de l'atteinte myocardique est liée à des réactions auto-immunes. L'European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID), actuellement en cours, permettra peut-être de démontrer leur efficacité et de préciser leur condition de prescription.

Autres traitements en cours d'évaluation

De nombreux autres traitements sont à l'étude. Citons l'interleukine-2, l'interféron β, et le TNF et les anticorps anti-TNF [47].

Conclusion

La première description des myocardites date de plus d'un siècle et demi et pourtant leur connaissance et leur traitement restent imparfaits et leur fréquence probablement sous-estimée.

Le caractère parfois insidieux, l'origine multifactorielle et le manque de spécificité des examens usuels peuvent expliquer cette sous-estimation.

Il faut néanmoins souligner l'apport majeur de l'IRM et le développement de nouveaux marqueurs spécifiques.

Le traitement symptomatique est une priorité et de nombreux patients, notamment ceux atteints de myocardite fulminante, nécessiteront une prise en charge médico-chirurgicale lourde.

Références

1. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC *et al.* (2006) Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 114: 1581-90
2. Codreanu A, Djaballah W, Angioi M *et al.* (2007) Detection of myocarditis by contrast-enhanced MRI in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. J Magn Reson Imaging 25: 957-64
3. Feldman AM, McNamara D (2000) Myocarditis. N Engl J Med 343: 1388-98
4. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P (2000) Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. Eur Heart J 21: 832-6
5. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P (2001) Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. Am J Cardiol 87: 1326-8
6. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E *et al.* (2003) Cardiac troponin I in acute pericarditis. J Am Coll Cardiol 42: 2144-8
7. Sarda L, Colin P, Boccara F *et al.* (2001) Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. J Am Coll Cardiol 37: 786-92
8. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F *et al.* (2000) Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. Heart 84: 245-50
9. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T *et al.* (2003) Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. Circulation 108: 945-50
10. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ *et al.* (2005) Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. Radiology 237: 75-82
11. Simon MA, Kormos RL, Murali S *et al.* (2005) Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. Circulation 112 (9 Suppl): 132-6
12. Grinda JM, Chevalier P, D'Attellis N *et al.* (2004) Fulminant myocarditis in adults and children: bi-ventricular assist device for recovery. Eur J Cardiothorac Surg 26: 1169-73
13. Lemaitre F, Close L, Plein D, Silance PG, Vandenbossche JL (2005) Acute myocarditis: from chest pain to cardiogenic shock. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 54: 97-102
14. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK (1999) The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins expe-rience with 1,278 patients. Medicine (Baltimore) 78: 270-83
15. Felker GM, Thompson RE, Hare JM *et al.* (2000) Underlying causes and long-term survival in pa-tients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 342: 1077-84
16. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y *et al.* (1991) Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. Am J Cardiol 68: 1388-92
17. Meune C, Joly LM, Chiche JD *et al.* (2003) Diagnosis and management of out-of-hospital cardiac arrest secondary to coronary artery spasm. Resuscitation 58: 145-52
18. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD *et al.* (1987) Myocarditis. A histopathologic definition and clas-sification. Am J Cardiovasc Pathol 1: 3-14
19. Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL *et al.* (1999) Complications of endomyocardial biopsy in children. J Am Coll Cardiol 34: 2105-10
20. Baughman KL (2006) Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. Circulation 113: 593-5

21. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A *et al.* (2005) Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. J Am Coll Cardiol 45: 1815-22
22. Laissy JP, Messin B, Varenne O *et al.* (2002) MRI of acute myocarditis: a comprehensive ap-proach based on various imaging sequences. Chest 122: 1638-48
23. Liu PP, Yan AT (2005) Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of acute myocarditis: prospects for detecting myocardial inflam-mation. J Am Coll Cardiol 45: 1823-5
24. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A *et al.* (2004) Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. Circulation 109: 1250-8
25. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT (2012) Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. Heart 98: 835-40
26. McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH *et al.* (2000) Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med 342: 690-5
27. Gupta S, Markham DW, Drazner MH, Mammen PP (2008) Fulminant myocarditis. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 5: 693-706
28. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL *et al.* (2004) Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. Ann Intern Med 141: 829-34
29. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO (2009) Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. Circulation 119: 1085-92
30. Bock CT, Klingel K, Kandolf R (2010) Human parvovirus B19-associated myocarditis. N Engl J Med 362: 1248-9
31. Cooper LT Jr (2009) Myocarditis. N Engl J Med 360: 1526-38
32. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B *et al.* (2005) Viral persistence in the myocardium is associated with pro-gressive cardiac dysfunction. Circulation 112: 1965-70
33. Mirabel M, Vignaux O, Lebon P, Legmann P, Weber S, Meune C (2007) Acute myocarditis due to Chikungunya virus assessed by contrast-enhanced MRI. Int J Cardiol 121: e7-8
34. Meune C, Avouac J, Wahbi K *et al.* (2008) Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. Arthritis Rheum 58: 1803-9
35. Blauwet LA, Cooper LT (2010) Myocarditis. Prog Cardiovasc Dis 52: 274-88
36. Feldman AM, Combes A, Wagner D *et al.* (2000) The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. J Am Coll Cardiol 35: 537-44
37. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P *et al.* (2011) Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. Crit Care Med 39: 1029-35
38. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC, Jr., Jaffe AS (2007) Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart fail-ure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. Clin Cardiol 30: 245-50
39. Meune C, Balmelli C, Twerenbold R *et al.* (2011) Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin. Am J Med 124: 1151-7
40. Fuse K, Kodama M, Okura Y *et al.* (2000) Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. Circulation 102: 2829-35
41. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH *et al.* (2000) Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. J Am Coll Cardiol 36: 227-32

42. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP *et al.* (2010) ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consen-sus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation 121: 2462-508
43. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM *et al.* (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Circulation 116: 2216-33
44. Meune C, Spaulding C, Mahe I, Lebon P, Bergmann JF (2003) Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis: a review of the evidence from animal studies. Drug Saf 26: 975-81
45. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A *et al.* (1995) A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med 333: 269-75
46. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC *et al.* (2001) Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation 103: 2254-9
47. Fechner H, Pinkert S, Geisler A, Poller W, Kurreck J (2011) Pharmacological and biological antiviral therapeutics for cardiac coxsackievirus infections. Molecules 16: 8475-503

Fibrose rétropéritonéale

19

Q. RAIMBOURG ET E. DAUGAS

Points essentiels

- La fibrose rétropéritonéale est une maladie de diagnostic difficile au stade initial, du fait du manque de spécificité des signes cliniques.
- Son mode de révélation est souvent une insuffisance rénale obstructive sévère. Toutefois, la dilatation des cavités pyélocalicielles peut manquer, surtout dans les fibroses rétropéritonéales secondaires à des cancers.
- Une insuffisance rénale compliquée d'un œdème pulmonaire ou d'une hyperkaliémie menaçante nécessite la réalisation d'une séance de dialyse avant de dériver les urines.
- L'enquête étiologique est indispensable.
- L'objectif du traitement est d'améliorer la fonction rénale en dérivant rapidement les urines et de stopper la progression de la fibrose par des traitements spécifiques de la cause.

Définition et données épidémiologiques

La fibrose rétropéritonéale (FRP) est une maladie rare caractérisée par la présence d'un tissu fibro-inflammatoire qui engaine initialement l'aorte et les artères iliaques, et qui s'étend ensuite dans l'espace rétropéritonéal entraînant une compression extrinsèque des uretères. La première description date de 1905 par Albarran, urologue français, et c'est en 1948 que Ormond publie deux cas de FRP idiopathique [1]. Les données épidémiologiques sont rares et ne concernent que les formes idiopathiques. L'incidence estimée de la FRP dans la série la plus récente est de 1,3 cas pour 100 000 habitants et sa prévalence de 1,4 cas pour 100 000 habitants [2]. Les hommes sont touchés deux à trois fois plus que les femmes et l'âge moyen au diagnostic est de

Q. Raimbourg et E. Daugas (✉), Service de néphrologie, Hôpital Bichat, 75877 Paris Cedex 18. DHU FIRE, AP-HP, Université Paris Diderot ; INSERM U699 – e-mail : eric.daugas@bch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

50-60 ans. Cependant, des formes pédiatriques ont été rapportées [3]. L'exposition à l'amiante constitue un facteur de risque de développer une FRP [4].

Physiopathologie

La genèse de la FRP implique une réaction inflammatoire chronique avec prolifération des fibroblastes à l'origine d'un excès de matrice extracellulaire. En l'absence de maladie sous-jacente identifiée et/ou lorsque les caractéristiques histologiques de la FRP ne démontrent pas la localisation rétropéritonéale d'une maladie causale, on parle de forme idiopathique. La pathogénie de la forme idiopathique reste débattue. Il existe deux principales théories.

– La *théorie « vasculaire »* évoque une réaction inflammatoire dérégulée au contact de plaques d'athérome aortique, dirigée contre les lipoprotéines de basse densité (LDL) et des polymères de lipoprotéines nommés céroïdes. Mitchinson et Parums proposent que, suite à des lésions de la media de l'aorte, les LDL seraient présentées par les macrophages de la plaque d'athérome aux lymphocytes B et T. Ce phénomène conduirait à une réaction inflammatoire chronique en particulier au sein de la media et de l'adventice de l'aorte [5, 6]. Cette hypothèse s'appuie sur diverses observations : chez les patients présentant une périaortite chronique, des IgG sont retrouvées au contact des polymères de lipoprotéines (céroïdes), ainsi que des lymphocytes T et B activés et certaines cytokines pro-inflammatoires en grande quantité.

– La *théorie « auto-immune »* repose sur l'existence fréquente de signes généraux et de maladies auto-immunes associées [7, 8]. De même, il existe des similitudes histologiques avec les vascularites auto-immunes, notamment une inflammation des vasa vasorum adventiciels et des petits vaisseaux rétropéritonéaux péri-aortiques. On note la présence fréquente d'autoanticorps dans les FRP [9].

Étiologie

La FRP idiopathique rend compte de 75 % des cas de FRP. Pour les 25 % restants, diverses causes ou associations ont été décrites (tableau I).

Tableau I – Étiologie ou association des fibroses rétropéritonéales.

Idiopathique (75 %)	
Formes secondaires (25 %)	
– Néoplasique	Sarcomes, carcinomes (côlon, prostate et voies urinaires, col de l'utérus, sein, estomac), tumeur carcinoïde, lymphome hodgkinien et non hodgkinien
– Médicaments, irradiation	Méthysergide, ergotamine et dérivés, amphétamine, méthyldopa, radiothérapie
– Athérome aortique et chirurgie	Anévrisme athéromateux de l'aorte abdominale, post-chirurgie d'un anévrisme de l'aorte abdominale, post-traumatique
– Pathologies auto-immunes ou dysimmunitaires	Vascularites, lupus, thyroïdite d'Hashimoto, cholangite sclérosante, fibrose systémique multifocale, sarcoïdose, histiocytose, maladie d'Erdheim-Chester, syndrome hyper-IgG4
– Infections	Tuberculose, histoplasmose, actinomycose

FRP d'origine néoplasique

Pour la moitié d'entres elles, il s'agit de la récidive d'un cancer déjà connu ou de l'extension locorégionale d'un cancer évolutif, souvent de localisation pelvienne (prostate, col de l'utérus). Pour l'autre moitié, le lien avec le cancer est plus difficile à établir, notamment après l'étude histologique de la masse fibreuse. Les cellules néoplasiques peuvent être rares dans cette masse et ne pas être présentes dans les prélèvements effectués. Les tumeurs les plus souvent en cause dans les FRP métastatiques sont les tumeurs du sein, de l'estomac, de la prostate, du côlon, des trompes de Fallope ou du col de l'utérus. Il peut également s'agir d'un lymphome, d'un sarcome ou d'une tumeur primitive des voies excrétrices. Ces FRP métastatiques sont à distinguer des tumeurs primitives bénignes ou malignes rétropéritonéales développées à partir du tissu conjonctif, vasculaire, nerveux, lymphatique ou de résidus embryologiques.

FRP médicamenteuses ou post-radiques

La responsabilité de certains médicaments dans la survenue d'une FRP reste débattue [10, 11]. Certains pourraient favoriser l'apparition d'une FRP par une réaction ischémique secondaire à

leur effet vasoconstricteur. Parmi ceux-ci, le méthysergide est le plus connu et a été incriminé dans le développement de FRP chez 3 % des migraineux. Les autres médicaments retenus sont l'ergotamine et ses dérivés, les amphétamines et certains antihypertenseurs anciens (hydralazine, méthyldopa). En revanche, le rôle des bêtabloquants n'a pas été confirmé [11].
Des FRP post-radiques sont décrites mais actuellement peu fréquentes.

FRP associées à l'athérome de l'aorte abdominale ou post-chirurgicale

Une FRP est parfois « spontanément » associée à un anévrisme athéromateux de l'aorte abdominale. De plus, il a été rapporté que jusqu'à 5 à 10 % des anévrismes de l'aorte abdominale opérés se compliqueraient d'une fibrose péri-aortique. Chez ces patients, 40 % vont présenter une symptomatologie urologique associée à une insuffisance rénale plus ou moins sévère, de mécanisme possiblement mixte : obstructif, mais aussi ischémique, notamment par la migration d'emboles de cholestérol [12, 13]. Notons également que des FRP post-traumatiques sont décrites.

FRP associées à une pathologie auto-immune ou dysimmunitaire

Il existe de nombreuses associations entre FRP et maladies auto-immunes systémiques : vascularites, lupus érythémateux disséminé [14, 15], ainsi qu'entre FRP et maladies auto-immunes d'organes : thyroïdite d'Hashimoto, cholangite sclérosante [7]. Il faut également mentionner des formes systémiques de fibrose, touchant non seulement l'espace rétropéritonéal et péri-aortique, mais également le mésentère, le médiastin et la région cervico-encéphalique [9, 12]. On les désigne sous l'appellation fibrose systémique multifocale idiopathique, parfois associée aux pathologies thyroïdiennes et aux pathologies auto-immunes.
La FRP peut aussi s'intégrer à une sarcoïdose, une histiocytose, voire une maladie d'Erdheim-Chester [10].
Enfin, au cours des 10 dernières années, il a été rapporté des cas de FRP s'intégrant à un syndrome hyper-IgG4. L'analyse des biopsies de ces patients montre une infiltration lymphoplasmocytaire avec une prédominance de plasmocytes exprimant une immunogobuline de type IgG4. Il est intéressant de noter que la plupart des patients présentent une autre atteinte concomitante de ce syndrome, en particulier une pancréatite sclérosante et/ou une atteinte des glandes salivaires [16]. Cependant, des cas de FRP isolée s'intégrant dans un syndrome hyper-IgG4 ont été rapportés [17].

FRP post-infectieuses

Des localisations rétropéritonéales de tuberculose ou d'histoplasmose ont été rapportées.

Quand évoquer le diagnostic ?

Stade initial de la maladie

Il s'agit typiquement d'une pathologie de l'âge moyen, avec une prédominance masculine. Il existe souvent un retard diagnostique devant l'absence de spécificité des symptômes. Les symptômes les plus souvent rencontrés sont des signes généraux, des douleurs abdominales et des troubles digestifs non spécifiques [18, 19]. Une maladie néoplasique de l'appareil digestif est parfois évoquée devant l'association de troubles du transit intestinal et d'une altération de l'état général. Les douleurs sont sourdes, modérées, continues, uni- ou bilatérales, de siège principalement abdominal, dorsal ou à la base des flancs. Elles peuvent irradier dans la région péri-ombilicale ou la région hypogastrique. Malgré l'existence d'une compression extrinsèque habituelle des uretères, la survenue de coliques néphrétiques est rare, le processus fibrosant étant progressif. Les signes généraux peuvent être marqués et comprennent fièvre prolongée, AEG et myalgies. La constipation est fréquente. À ce stade, l'examen clinique est le plus souvent normal. Une recherche attentive peut retrouver un œdème déclive uni- ou bilatéral des membres inférieurs.

Stade tardif de la maladie

Lorsque la FRP est diagnostiquée à un stade plus tardif, les signes cliniques traduisent l'extension de la fibrose. Les douleurs sont plus intenses. Les patients ont des nausées, des vomissements et une importante altération de l'état général. La palpation d'une masse abdominale ou rectale (masse indolore, parfois pulsatile) peut être retrouvée à ce stade. L'hydrocèle ou la varicocèle sont fréquentes par engainement des vaisseaux gonadiques. Parfois, la fibrose compromet le retour veineux et occasionne œdèmes des membres inférieurs et/ou thromboses veineuses profondes. Enfin, la maladie est révélée dans 25 % des cas par un syndrome urémique au stade terminal de l'insuffisance rénale [11].

Biologie

Les analyses biologiques révèlent un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation accélérée et CRP augmentée) dans 70 % des cas. Une anémie normochrome normocytaire liée à l'insuffisance rénale et au syndrome inflammatoire, une hyperleucocytose, une thrombocytose et une hypergammaglobulinémie polyclonale sont fréquentes.
La recherche d'autoanticorps (anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) est parfois positive selon la cause.
Une insuffisance rénale avancée (créatininémie > 300 µmol/L) se rencontre dans plus de 50 % des cas lors de la découverte de la FRP [11, 12]. Cette insuffisance rénale est toujours de nature obstructive et sa sémiologie est pauvre (insuffisance rénale « nue », soit une élévation isolée de la créatinine) ou celle d'une néphropathie tubulo-interstitielle. La taille des reins est le plus souvent conservée. Cette insuffisance rénale est souvent compliquée d'une hyperkaliémie qui témoigne d'une acidose tubulaire distale de type IV induite par l'obstruction urinaire chronique. La protéinurie est faible, inférieure à 100 mg/mmol de créatininurie. Il peut exister des anomalies du sédiment urinaire à type de leucocyturie ou d'hématurie, sans germes en culture.

Examens morphologiques

Échographie rénale et des voies urinaires

C'est souvent le premier examen pratiqué lors de la découverte de l'insuffisance rénale. Elle met en évidence une hydronéphrose bilatérale et parfois une masse hypoéchogène péri-aortique. Cependant, la dilatation urétérale et des cavités pyélocalicielles peuvent être absentes malgré le mécanisme obstructif de l'insuffisance rénale, surtout dans les FRP secondaires à des néoplasies. L'autre limite de cet examen est son caractère opérateur-dépendant et sa mauvaise qualité chez les patients en surpoids.

Scanner (fig. 1)

C'est l'examen de référence pour le diagnostic de FRP et évaluer son extension. Il permet, en outre, la recherche d'adénopathies et de tumeurs. La fibrose rétropéritonéale peut prendre l'aspect d'une masse de tissu fibreux de densité homogène, bien délimitée,

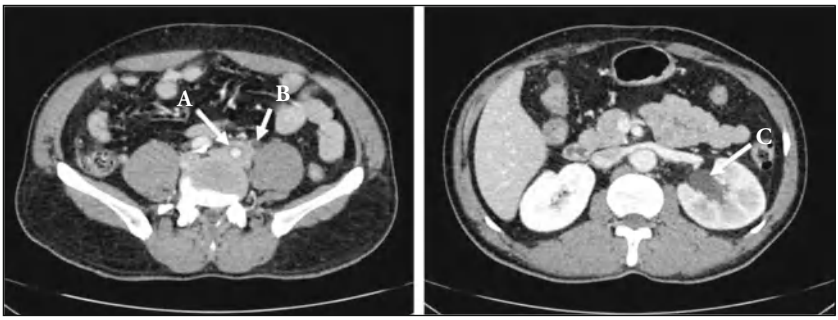


Fig. 1 – Scanner abdominopelvien injecté. Fibrose rétropéritonéale engainant l'artère iliaque gauche (A) avec dilatation de l'uretère gauche (B). Dilatation des cavités pyélocalicielles gauches en amont (C).

enserrant les gros vaisseaux et les uretères. Dans d'autres circonstances, les images de FRP ont un aspect de masses tissulaires de densité inhomogène, aux contours plus irréguliers, ouvrant le diagnostic différentiel des tumeurs rétropéritonéales primitives et des lymphomes.

IRM

Son avantage principal est d'éviter l'injection de produit de contraste iodé néphrotoxique. Des cas de fibroses systémiques néphrogéniques ont été rapportés aux États-Unis chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère après injection de gadolinium ionique [9, 10]. Cependant, en Europe, aucun cas n'a été rapporté avec l'utilisation du gadolinium non ionique. L'IRM injectée est donc possible chez ces malades quel que soit le stade de l'insuffisance rénale.

PET-scan (fig. 2)

Cet examen peut être utilisé dans les FRP pour évaluer l'activité métabolique/inflammatoire de la masse rétropéritonéale avant et après traitement et faire le diagnostic des formes secondaires à des néoplasies ou à des infections.

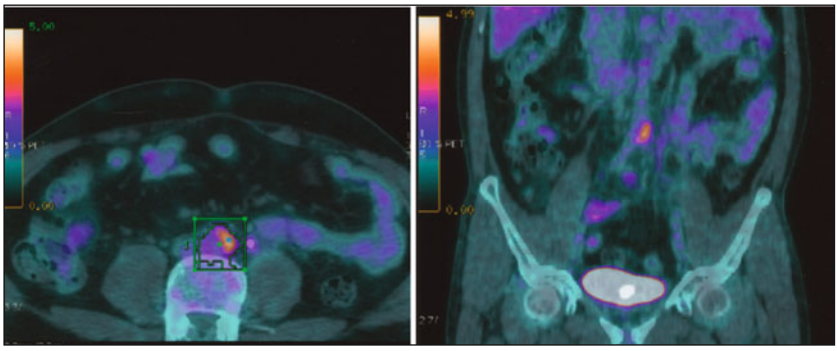


Fig. 2 – PET Scanner. Hypermétabolisme dans la zone de fibrose rétropéritonéale à la bifurcation des artères iliaques témoignant d'un processus fibrosant actif.

19

Reconnaître les complications nécessitant une prise en charge en urgence

Les principaux examens à réaliser devant une suspicion de FRP sont résumés dans la figure 3.

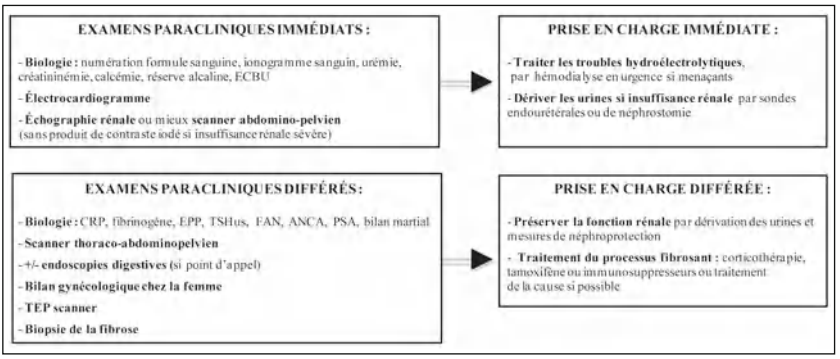


Fig. 3 – Examens et prise en charge d'une fibrose rétropéritonéale.Microangiopathies thrombotiques.

La complication la plus commune est une insuffisance rénale qui peut être sévère. Malgré le mécanisme obstructif de cette insuffisance rénale, les douleurs de coliques néphrétiques ne sont pas constantes et l'aspect de dilatation des cavités pyélocalicielles et urétérales peut manquer, surtout dans le cadre des FRP secondaires à un cancer.

La prise en charge immédiate va dépendre de la sévérité de l'insuffisance rénale et de ses complications.

Les autres complications relevant d'une prise en charge urgente sont plus rares. Il peut s'agir d'une pyélonéphrite obstructive dont la prise en charge consiste en un drainage des urines infectées associé à l'antibiothérapie. L'obstacle chronique peut également favoriser la formation de lithiase. Une HTA sévère réno-vasculaire est possible par engainement d'une ou des deux artères rénales et doit faire pratiquer un écho-Doppler des artères rénales. Des cas de thrombose de la veine cave inférieure et/ou iliaque ont été décrits.

Enfin, il peut exister des complications intra-abdominales, pelviennes ou thoraciques témoignant de l'extension de la fibrose. Ainsi, des tableaux d'ischémie testiculaire, de syndrome d'hypertension portale et de syndrome cave supérieur ont été rapportés [10].

Traitement immédiat des complications

En cas d'insuffisance rénale sévère anurique compliquée de troubles métaboliques (hyperkaliémie, acidose métabolique) ou d'œdème pulmonaire de surcharge, il peut être nécessaire de réaliser une ou plusieurs séances de dialyse avant de proposer une dérivation urinaire. Dans l'attente de la réalisation de l'hémodialyse, une hyperkaliémie menaçante doit être traitée sous surveillance continue par l'administration d'insuline et de sérum glucosé ou par du bicarbonate de sodium en cas d'acidose associée, associée à l'administration de gluconate de calcium. Les traitements diurétiques sont classiquement contre-indiqués en cas d'obstacle urologique.
Lorsqu'il n'existe pas de complication volémique ou métabolique de l'insuffisance rénale, le traitement est d'emblée la dérivation des urines en urgence par la montée de sondes JJ. Dans le cadre des FRP secondaires à un cancer en particulier de la prostate, la montée de JJ peut être techniquement difficile (par envahissement néoplasique du trigone) et des sondes de néphrostomie doivent être posées. Comme après toute dérivation des urines, surtout en cas d'insuffisance rénale, les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher (surveillance horaire de la diurèse) et prévenir les complications du syndrome de levée d'obstacle (compensation des pertes urinaires par une perfusion adaptée). Le syndrome de levée d'obstacle est un élément de bon pronostic néphrologique, toutefois sa survenue est d'autant moins probable que l'obstruction urologique est ancienne.
En cas d'infection urinaire associée, une antibiothérapie probabiliste devra être rapidement initiée.

Prise en charge différée

L'ensemble du tableau clinique, des résultats biologiques et les données scanographiques permet dans la plupart des cas de porter le diagnostic de FRP. Une enquête doit alors être menée à la recherche d'une cause (tableau I). La biopsie de la lésion de fibrose est parfois nécessaire au diagnostic étiologique. Elle révèle initialement un processus inflammatoire comprenant une prolifération lymphoplasmocytaire associée à des monocytes et à quelques polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. L'infiltrat lymphocytaire est de nature polyclonale, composé de lymphocytes B et T avec une prédominance de la sous-population CD4+. À ces lésions non spécifiques peuvent s'associer une infiltration cellulaire

spécifique telle que des cellules tumorales lorsque la FRP est d'origine néoplasique, un granulome gigantocellulaire en cas de sarcoïdose ou de tuberculose… L'évolution se fait vers la formation d'une structure acellulaire formée de travées de collagène parfois calcifiées.

Traitement différé

Traitement du processus fibrosant et prévention des rechutes

Pour les FRP secondaires, le traitement de la cause doit être initié.

Dans le cadre des FRP idiopathiques, les objectifs du traitement sont d'améliorer les signes généraux, de stopper le processus fibrosant. Les stéroïdes sont, dans ce cadre, le traitement le plus utilisé. La valeur prédictive de la réponse au traitement donnée par la démonstration d'une d'activité métabolique/inflammatoire importante sur un TEP-scanner pourrait être intéressante mais reste à démontrer. Le schéma thérapeutique généralement proposé est de débuter la corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j de prednisone pendant 1 à 2 semaines avant une diminution progressive sur 2 à 3 mois jusqu'à 10 mg/j (traitement d'entretien). En règle générale, ce traitement est poursuivi 6 à 12 mois mais peut être prolongé jusqu'à 2 ans [8, 20, 21]. Les critères de réponse au traitement comprennent la diminution ou la disparition des symptômes, une diminution significative des marqueurs biologiques inflammatoires, la disparition de l'obstacle urinaire s'il existe et l'amélioration de la fonction rénale. Une imagerie par CT-scanner ou IRM peut être répétée 6 à 8 semaines après le début du traitement. Dans les formes résistantes, l'association d'immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le méthotrexate, le cyclophosphamide, la cyclosporine ou le mycophénolate mofétil a été proposée avec un certain succès [22-26].

Certains auteurs ont mis en évidence le bénéfice apporté par le tamoxifène dans le traitement de la FRP [27, 28]. En raison de l'absence d'effets secondaires majeurs, le tamoxifène peut représenter une alternative thérapeutique séduisante. Cependant, un essai randomisé contrôlé récent a montré que le tamoxifène était inférieur aux stéroïdes dans la prévention des rechutes [29].

Améliorer la fonction rénale

La principale mesure permettant de préserver le capital néphronique est de lever l'obstacle le plus précocement possible. La mise en place de prothèses endo-urétérales dès le diagnostic de l'insuffisance rénale favorise cette récupération. L'indication de l'urétérolyse est devenue rare mais, elle peut être proposée en cas de résistance au traitement médical [10]. De plus, des mesures non spécifiques de néphroprotection doivent être mises en place,

incluant un contrôle tensionnel par bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone et le contrôle des autres facteurs de risques cardio-vasculaires ainsi que l'éviction des néphrotoxiques.

Évolution et pronostic

L'évolution spontanée de l'insuffisance rénale dépend de la vitesse de progression de la compression extrinsèque liée à la fibrose. Elle peut être rapidement favorable après la mise en place d'un drainage des voies urinaires. La survie des patients dépend de la cause. La survie à 10 ans des patients atteints de FRP idiopathique est supérieure à 70 % et les décès sont le plus souvent liés à des complications de la maladie athéromateuse [30, 31].

Conclusion

La FRP est une maladie inflammatoire rare qui, en l'absence de traitement, se complique d'une insuffisance rénale obstructive chronique, pouvant détruire le parenchyme rénal. La difficulté diagnostique au stade initial est liée au peu de spécificité des signes cliniques. Cependant, il faut savoir reconnaître la maladie précocement afin de la traiter avant la survenue de complications. La complication principale est l'insuffisance rénale sévère de mécanisme obstructif qui doit être traitée par la dérivation des urines en urgence. Celle-ci doit être précédée de séances d'épuration extrarénale en cas de menace métabolique ou d'œdème aigu pulmonaire, impliquant une coordination pluridisciplinaire entre urgentistes, néphrologues, réanimateurs et urologues. Le pronostic ultérieur dépend de la cause de la FRP et du succès de son traitement spécifique, d'où l'importance de l'enquête étiologique.

Références

1. Ormond JK (1948) Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. J Urol 59: 1072
2. Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL (2009) Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. Medicine (Baltimore) 88: 193
3. Miller OF, Smith LJ, Ferrara EX *et al.* (2003) Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population. J Pediatr Surg 38: 1685-88
4. Uibu T, Oksa P, Auvinen A *et al.* (2004) Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. Lancet 363: 1422

5. Mitchinson MJ (1984) Chronic periaortitis and periarteritis. Histopathology 8: 589-600
6. Parums DV (1990) The spectrum of chronic periaortitis. Histopathology 16: 423-31
7. Vaglio A, Corradi D, Manenti L *et al.* (2003) Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. Am J Med 114: 454-62
8. Vaglio A, Buzio C (2003) Chronic periaortitis: a spectrum of diseases. Curr Opin Rheumatol 17: 34-40
9. Corradi D, Maestri R, Palmisano A *et al.* (2007) Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. Kidney Int 72: 742-53
10. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C (2006) Retroperitoneal fibrosis. Lancet 367: 241-51
11. Meier P, Gilabert C, Burnier M, Blanc E (2003) Retroperitoneal fibrosis, an unrecognized inflammatory disease. Clinical observations and review of the literature. Nephrologie 24: 173-80
12. Demko TM, Diamond JR, Groff J (1997) Obstructive nephropathy as a result of retroperitoneal fibrosis: a review of its pathogenesis and associations. J Am Soc Nephrol 8: 684-8
13. Hautekeete ML, Babany G, Marcellin P *et al.* (1990) Retroperitoneal fibrosis after surgery for aortic aneurysm in a patient with periarteritis nodosa: successful treatment with corticosteroids. J Intern Med 228: 533-36
14. Vaglio A, Manenti L, Allegri L *et al.* (2002) ANCA-positive periaortic vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? J Intern Med 251: 268-71
15. Okada H, Takahira S, Sugahara S *et al.* (1999) Retroperitoneal fibrosis and systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 14: 1300-2
16. Stone JR (2011) Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. Curr Opin Rheumatol 23: 88-94
17. Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y, (2006) A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). Hum Pathol 37: 239
18. Uibu T, Oks AP, Auvinen A *et al.* (2004) Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. Lancet 363: 1422-6
19. Vaglio A (2009) Retroperitoneal fibrosis: new insights into clinical presentation and diagnosis. Medicine (Baltimore) 88: 208-10
20. Gilkeson GS, Allen NB (1996) Retroperitoneal fibrosis: a true connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am 22: 23-38
21. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K (2002) Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. J Urol 168: 550-5
22. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F *et al.* (2004) Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. Am J Med 116: 194-97
23. Harreby M, Bilde T, Helin P *et al.* (1994) Retroperitoneal fibrosis treated with methylprednisolone pulse and disease-modifying anti- rheumatic drugs. Scand J Urol Nephrol 28: 237-42
24. Warnatz K, Keskin AG, Uhl C *et al.* (2005) Immunosuppressive treatment of chronic periaortitis: a retrospective study of 20 patients with chronic periaortitis and a review of the literature. Ann Rheum Dis 64: 828-33
25. Scavalli AS, Spadaro A, Riccieri V *et al.* (1995) Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. Clin Rheumatol 14: 481-84

26. Marzano A, Trapani A, Leone N *et al.* (2001) Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. Ann Rheum Dis 60: 427-28
27. Al-Musawi D, Mitchenere P, Al-Akraa M (1998) Idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen only. Br J Urol 82: 442-3
28. Bouroma R, Chevet D, Michel F *et al.* (1997) Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with tamoxifen only. Nephrol Dial Transplant 12: 2407-10
29. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F *et al*. (2011) Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. Lancet 378: 338-46
30. Tiptaft RC, Costello AJ, Paris AM, Blandy JP (1982) The long-term follow-up of idiopathic retroperitoneal fibrosis. Br J Urol 54: 620-4
31. Wagenknecht LV, Hardy JC (1981) Value of various treatments for retroperitoneal fibrosis. Eur Urol 7: 193-200

Microangiopathies thrombotiques

20

D. GRIMALDI, F. HESHMATI ET F. PÈNE

Points essentiels

- Le diagnostic de microangiopathie thrombotique (MAT) repose sur l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie.
- Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) sont respectivement caractérisés par des anomalies neurologiques ou rénales au premier plan.
- Le traitement d'une MAT est une urgence.
- Une MAT représente une contre-indication aux transfusions plaquettaires.
- Le traitement du PTT et du SHU atypique repose sur l'apport de plasma exogène par échange plasmatique ou transfusion.

Introduction

La microangiopathie thrombotique (MAT) est une entité histologique avec une traduction biologique caractéristique et commune à plusieurs syndromes cliniques. Le syndrome de MAT est dû à la constitution rapide d'une thrombose des petites artères qui entraîne une ischémie viscérale polymorphe, une thrombopénie de consommation et une anémie hémolytique mécanique. Les présentations neurologique ou rénale déterminent respectivement les entités cliniques de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et de syndrome hémolytique et urémique (SHU). Cependant, une bicytopénie associant une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie est suffisante pour évoquer le diagnostic de MAT indépendamment des atteintes viscérales associées. Il s'agit de

D. Grimaldi[1, 2], F. Heshmati[3] et F. Pène[1, 2] (✉) – 1. Service de réanimation médicale, Hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris – 2. Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité – 3. Unité de médecine transfusionnelle, Hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris – e-mail : frederic.pene@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

pathologies rares avec une incidence annuelle estimée entre 2 et 6 cas par million d'habitants [1]. La mortalité spontanée des MAT, et en particulier du PTT, est élevée de l'ordre de 90 % avec une évolution imprévisible qui justifie une prise en charge urgente quelle que soit la présentation clinique initiale aussi rassurante soit-elle. L'apport de plasma exogène représente la pierre angulaire du traitement du PTT et de certains SHU et a permis de transformer le pronostic de la pathologie qui est maintenant favorable dans l'immense majorité des cas. Ces vingt dernières années ont vu des avancées décisives dans la compréhension de la physiopathologie des MAT, ce qui a permis d'individualiser différentes entités physiopathologiques avec des perspectives thérapeutiques individualisées [2, 3].

Diagnostic clinique et biologique

Manifestations cliniques

Les MAT sont associées à des manifestations viscérales polymorphes d'origine ischémique liées à la formation de microthrombi artériolaires. Les atteintes neurologiques et rénales sont les plus caractéristiques et déterminent les entités nosologiques classiques de PTT et de SHU. Cependant, il faut souligner que cette distinction clinique est parfois mise en défaut par l'association de manifestations neurologiques et rénales. La sévérité des manifestations caractéristiques de MAT (symptômes neurologiques, atteinte rénale, thrombopénie, anémie) est associée au pronostic, mais d'autres organes peuvent être affectés, et l'atteinte cardiaque en particulier semble être un élément pronostique majeur du PTT [4-7].

Atteinte du système nerveux central

C'est certainement la plus polymorphe dans ses manifestations. L'altération de l'état de conscience va d'un tableau pseudo-psychiatrique aigu ou d'une confusion jusqu'au coma et à l'engagement cérébral par hypertension intracrânienne. Des convulsions sont possibles, de même que des déficits de topographie vasculaires. Les manifestations neurologiques peuvent évoluer au cours du temps. Le scanner cérébral est le plus souvent normal, car les lésions ischémiques sont récentes et de petite taille ; lors des atteintes les plus graves, il peut révéler un œdème cérébral diffus. L'examen de référence est l'IRM cérébrale qui peut montrer en séquence flair des hypersignaux soit diffus, soit de topographie vasculaire, avec ou sans œdème associé. Il existe une altération du signal de diffusion qui confirme le mécanisme ischémique des lésions. Enfin l'IRM peut être normale malgré la présence d'une atteinte

neurologique clinique. La ponction lombaire n'a pas d'intérêt et doit être évitée compte tenu de la thrombopénie associée.

Atteinte rénale

Elle se caractérise par une insuffisance rénale aiguë de gravité variable pouvant nécessiter une épuration extrarénale. La sémiologie néphrologique est celle d'une néphropathie vasculaire avec hypertension artérielle (HTA) sévère, protéinurie modérée, parfois hématurie. Il peut s'y associer une glomérulopathie si les capillaires glomérulaires sont touchés avec dans ce cas protéinurie et albuminurie de fort débit.

Atteinte cardiaque

Elle est très souvent méconnue, pourtant elle est à l'origine d'une part importante des décès liés aux MAT [7]. Une étude autopsique a rapporté que tous les patients décédés de PTT présentaient une atteinte cardiaque microvasculaire [8]. Les douleurs thoraciques de type angineuses sont inconstantes, un ECG à la recherche d'anomalies de repolarisation et un dosage de troponine doivent systématiquement être réalisés. L'ischémie myocardique peut se compliquer de troubles de la conduction, troubles du rythme, insuffisance cardiaque (œdème pulmonaire et/ou choc cardiogénique) et mort subite.

Atteinte digestive

Elle se manifeste par des douleurs abdominales non spécifiques et/ou une pancréatite. La présence de signes digestifs de type diarrhée sanglante dans les jours précédents est évocatrice d'infection gastro-intestinale à entérobactéries toxinogènes.

Diagnostic biologique

Comme on le voit, ces manifestations cliniques sont extrêmement polymorphes mais peu spécifiques. En pratique, l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie est suffisante pour porter un diagnostic présomptif de MAT en l'absence de cause alternative, et justifie d'initier un traitement spécifique en urgence.

Anémie hémolytique mécanique

Elle est due à la destruction des érythrocytes au contact des microthrombi plaquettaires dans les artérioles. Les signes biologiques d'hémolyse sont présents (haptoglobine effondrée et augmentation de la bilirubine libre) et l'augmentation des réticulocytes témoigne de la régénération médullaire. Notons que l'augmentation des LDH reflète essentiellement l'ischémie tissulaire

dans ce contexte mais peu l'hémolyse, comme en témoigne l'étude des isoenzymes de LDH [9]. Le caractère mécanique de l'hémolyse est affirmé par la présence de schizocytes sous la forme de globules rouges altérés et déformés visibles et quantifiables au frottis sanguin (fig. 1). Toutefois, la présence de schizocytes n'est pas spécifique des MAT et se retrouve dans diverses situations pathologiques ou physiologiques (prothèse valvulaire cardiaque ou vasculaire, coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), transfusion récente, chocs plantaires répétés en course à pied).

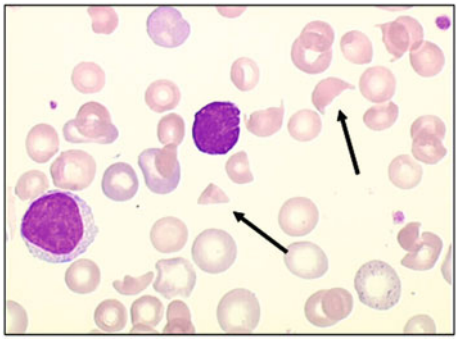


Fig. 1 – Présence de schizocytes sur un frottis sanguin frottis (flèches).

Thrombopénie périphérique

Elle est liée à la consommation des plaquettes dans les microthrombi. Sa profondeur est variable, typiquement plus importante au cours du PTT que du SHU. En cas de doute, le mécanisme périphérique de la thrombopénie est affirmé par la présence de précurseurs mégacaryocytaires sur un frottis médullaire.

Diagnostic différentiel

Devant la bicytopénie, il convient d'évoquer systématiquement plusieurs diagnostics différentiels.

– *Accès palustre* : tout patient ayant séjourné en zone endémique doit bénéficier d'une recherche de *Plasmodium* par frottis et goutte épaisse.

– Le *syndrome d'Evans* qui associe anémie hémolytique auto-immune et purpura thrombopénique auto-immun. En général, il ne s'associe pas à un taux élévé de schizocytes. Néanmoins, il est impératif d'éliminer cette pathologie par la réalisation systématique d'un test de Coombs direct.

– Une *carence en folates ou en vitamine B12* peut se traduire par une bicytopénie avec hémolyse intramédullaire. Le déficit en vitamine B12 peut parfois s'accompagner d'une schizocytose, mais l'absence de réticulocytes, la macrocytose majeure, la

présence de polynucléaires polysegmentés et la mégaloblastose médullaire redressent le diagnostic.

– Chez la *femme enceinte*, des manifestations de toxémie gravidique peuvent se traduire par des stigmates biologiques de MAT sous la forme d'un *HELLP* (*Hemolysis with Elevated Liver enzyme and Low Platelet count*) syndrome. Le diagnostic différentiel avec un PTT peut être particulièrement difficile sur ce terrain. La persistance des anomalies après extraction fœtale fait suspecter un PTT.

– La cirrhose peut entraîner une thrombopénie et une anémie par de multiples mécanismes (hypersplénisme, toxicité directe de l'alcool sur les précurseurs plaquettaires, anémie hémolytique par acantocythose, carence en folates, sepsis).

Le tableau I résume le bilan paraclinique nécessaire devant une suspicion de MAT pour affirmer le diagnostic, éliminer les principaux diagnostics différentiels et rechercher l'étiologie. La recherche d'une infection associée, particulièrement fréquente dans ce contexte, doit être systématique.

Tableau I – Examens complémentaires en cas de suspicion de MAT.

Confirmation diagnostique
Numération formule sanguine, frottis sanguin, réticulocytes et schizocytes Haptoglobine, bilirubine, LDH
Atteintes viscérales spécifiques
Créatininémie, ionogramme urinaire, ECBU, protéinurie Imagerie cérébrale* ECG, troponine
Diagnostic différentiel
Test de Coombs direct Hémostase, fibrinogène Frottis goutte épaisse* Test de grossesse*
Recherches étiologiques
Sérologie VIH Hémoculture, ECBU Dosage de l'activité ADAMTS13 et recherche d'autoanticorps Recherche de mutations des protéines du complément Recherche d'anticorps anti-facteur H Facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-phospholipides Coproculture et recherche de shigatoxine si diarrhée* Antigénurie pneumocoque* Sérothèque congelée
Examens préthérapeutiques
Groupe Rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières Sérologies VIH, VHB, VHC

Les examens sanguins sont à réaliser avant toute perfusion de plasma ou échange plasmatique.
* À réaliser en cas de point d'appel.

20

Mécanismes physiopathologiques

Le terme de microangiopathie thrombotique définit une entité histologique se traduisant par la formation de microthrombi plaquettaires dans les artérioles sans infiltration des parois vasculaires ni nécrose fibrinoïde. Ces microthrombi sont constitués de plaquettes et de vWF dans le PTT, mais sont dépourvus de fibrine à la différence des microthrombi observés dans les CIVD ou à un moindre degré dans les SHU. Malgré des caractéristiques cliniques communes, le PTT et SHU sont liés à des mécanismes différents à l'origine d'une classification basée sur la physiopathologie avec des implications thérapeutiques directes (tableau II). D'une manière générale, les MAT sont déclenchées par une agression endothéliale qui favorise la libération et la mise en circulation de complexes multimériques de très haut poids moléculaire de facteur Willebrand (vWF) qui sont stockés dans des corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales [10]. La mise en circulation de multimères de très haut poids moléculaire du vWF est prévenue par une métalloprotéase de clivage spécifique appelée ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin-1 motif* [13e membre de la famille]) [11, 12]. Ces larges multimères jouent un rôle clé dans la formation des microthrombi en raison de capacités

Tableau II – Classification et étiologies des MAT.

PTT	SHU typique	SHU atypique	MAT secondaires
Héréditaire (syndrome d'Upshaw-Schulman) Acquis (idiopathique) Conditions associées : – Grossesse – Infection par le VIH – Connectivites (lupus) – Médicaments (ticlopidine, clopidogrel)	Bactéries productrices de shigatoxines : – *Escherichia coli* – *Shigella dysenteriae*	Infections à pneumocoque (nourrisson) Hyperactivation du complément : – Mutations génétiques – Anticorps anti-facteur H Conditions associées : – Transplantation rénale – Grossesse	HTA maligne SIDA/infections opportunistes Crise rénale sclérodermique Syndrome des antiphospholipides Cancer disséminé Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Médicaments (quinine, tacrolimus, ciclosporine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF)

MAT : microangiopathie thrombotique ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; HTA : hypertension artérielle ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

d'agrégation plaquettaire supérieures aux multimères de moindre poids moléculaire, sous l'influence des forces de cisaillement élevées caractéristiques de la circulation artériolaire [13]. Divers mécanismes liés à une production accrue et/ou à un défaut de clivage sont impliqués dans la perte de contrôle de la taille des complexes de vWF au cours des MAT.

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Le PTT idiopathique correspond au classique syndrome de Moschowitz décrit pour la première fois en 1925 [14]. La forme typique de PTT est liée à un déficit profond (< 5 %) de l'activité de la protéase ADAMTS13 [15, 16]. Plusieurs mutations génétiques inactivatrices ont été décrites et rendent compte de formes congénitales révélées dans l'enfance par des épisodes répétés de PTT (syndrome d'Upshaw-Schulman) [17]. Le plus souvent, le défaut d'activité de la protéase est lié à des autoanticorps inhibiteurs acquis [18, 19]. Plus rarement, le défaut d'activité d'ADAMTS13 a été associé à des anticorps non neutralisants susceptibles d'influencer la demi-vie de la protéase ou sa liaison à l'endothélium [20]. L'évaluation de l'activité de la protéase et la recherche d'anticorps sont maintenant couramment réalisées par des laboratoires de référence, mais ces dosages ne sont pas actuellement pas disponibles en routine et n'influencent pas la prise en charge initiale. Ces avancées physiopathologiques ont facilité la compréhension de l'efficacité particulière des échanges plasmatiques substitués par plasma qui ont permis de faire passer la mortalité du PTT de 90 % à moins de 10 % [5, 21]. En effet, le plasma frais congelé permet d'apporter de la protéase exogène ADAMTS13 en grande quantité à ces patients déficitaires [22]. En outre, la plasmaphérèse permet d'éliminer des autoanticorps et des larges multimères de vWF.
Cette forme auto-immune touche typiquement des femmes jeunes, se manifeste avec un début brutal par une thrombopénie volontiers profonde < 20 000/mm^3, une atteinte neurologique fréquente (50 à 80 % des cas) et une atteinte rénale le plus souvent absente ou modérée [23]. L'atteinte cardiaque est fréquente et doit être recherchée. Un facteur déclenchant infectieux est fréquemment retrouvé, en particulier dans les formes les plus sévères hospitalisées en réanimation [24, 25]. Le PTT idiopathique est parfois associé à une connectivite, le plus souvent un lupus érythémateux disséminé, à une infection par le VIH chez des patients peu immunodéprimés, à des médicaments (ticlopidine, clopidogrel), ainsi qu'à une grossesse. Dans ce cas, la distinction clinique avec des pathologies spécifiques de la grossesse de type HELLP syndrome peut parfois s'avérer difficile. Enfin, les rechutes précoces ou tardives sont fréquentes.

Syndromes de MAT secondaires

Un certain nombre de pathologies sont susceptibles d'induire des lésions endothéliales à l'origine de manifestations biologiques de MAT ainsi que d'atteintes rénales et neurologiques. Pour autant, même si ces MAT sont couramment appelées PTT secondaires, les mécanismes physiopathologiques en cause sont différents du PTT idiopathique et la plasmathérapie n'est pas efficace. L'activité ADAMTS13 est conservée, ou du moins non effondrée, et le phénomène de MAT semble être essentiellement lié au dépassement des possibilités de clivage des complexes de vWF par l'importance de l'agression endothéliale. C'est le cas de l'HTA maligne, du SIDA avancé en association avec des infections opportunistes, de la crise rénale sclérodermique, du syndrome catastrophique des anti-phospholipides, de médicaments (quinine, tacrolimus, ciclosporine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF), de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et de cancers disséminés avec envahissement médullaire [26]. Les syndromes de MAT secondaires n'impliquent qu'un traitement symptomatique et étiologique lorsque celui-ci possible. Un contrôle tensionnel strict, notamment par les IEC, revêt une importance particulière dans l'HTA maligne et la crise rénale sclérodermique (cf. chapitre « Complications aiguës de la sclérodermie systémique »).

Syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique

Le SHU typique post-diarrhéique est causé par des shigatoxines de certaines entérobactéries, et évolue fréquemment en contexte épidémique, dû à des contaminations dans la filière agro-alimentaire. Dans les pays industrialisés, ces SHU sont liés à des souches entérotoxinogènes d'*Escherichia coli* dont le classique sérotype O157:H7 dans la « maladie du hamburger » [27], ou bien encore O104:H4 dans les récentes épidémies allemande et bordelaise causées par la contamination de graines germées [28-30]. Dans les pays en voie de développement, certaines souches de shigelles sécrètent également une shigatoxine. La constatation d'un cas de SHU post-diarrhéique doit faire évoquer la possibilité d'une toxi-infection alimentaire collective. La déclaration obligatoire permet alors l'alerte des autorités sanitaires et la réalisation d'une enquête pour identifier la source de contamination et enrayer l'épidémie.
Les shigatoxines sont responsables des manifestations de la maladie. Elles se lient à un récepteur membranaire appelé globotriaosyl céramide, qui est principalement exprimé à la surface des cellules endothéliales rénales et cérébrales. La toxine exerce une activité toxique sur le ribosome et entraîne ainsi un arrêt de la synthèse protéique et une apoptose des cellules endothéliales. La perte des propriétés antithrombotiques de l'endothélium entraîne des microthromboses

et une ischémie d'aval qui contribue aux défaillances d'organes. La forme classique survient chez l'enfant 5 à 8 jours après une gastro-entérite avec diarrhée sanglante, et se traduit par une insuffisance rénale aiguë sévère associée à des stigmates biologiques de MAT habituellement moins marqués que dans le PTT. L'atteinte neurologique est rare chez l'enfant, mais plus fréquente chez l'adulte. En 2011, une épidémie d'une ampleur inédite a concerné 3 816 personnes infectées, dont 845 (22 %) cas associés à un SHU et 54 décès en Allemagne du Nord. Les cas adultes de SHU ont été largement majoritaires (88 %), dont près de 50 % avec une atteinte neurologique sévère [31]. La mortalité est estimée entre 1 et 5 %, mais peut être beaucoup plus importante chez l'adulte, en raison notamment de la vulnérabilité des patients atteints souvent âgés, et de la fréquence des troubles neurologiques [32]. Les séquelles rénales sont modérées dans la majorité des cas.

Syndrome hémolytique et urémique atypique

Les SHU atypiques regroupent schématiquement les SHU non liés à une shigatoxine. Parmi ceux-ci, il convient de mentionner l'existence de rares cas liés à des infections invasives par *Streptococcus pneumoniae* chez le nourrisson. Dans ce cas, la neuraminidase pneumococcique entraîne une exposition de l'antigène Thomsen-Friedenreich exprimé à la surface des plaquettes et des cellules endothéliales et habituellement recouvert par l'acide sialique. Des IgM préformées dirigées contre cet antigène sont alors susceptibles d'induire une lésion endothéliale. Cette forme rare de SHU est néanmoins importante à évoquer car elle représente une contre-indication théorique à la transfusion de plasma ou de produits sanguins non lavés qui, tous, contiennent virtuellement ces IgM chez l'adulte donneur.

Néanmoins, la majorité des SHU atypiques chez l'adulte et chez l'enfant est liée à une activation non contrôlée de la voie alterne du complément avec hyperactivation de la C3 convertase [33, 34]. L'activation du complexe d'attaque membranaire à la surface des cellules endothéliales aboutit à la mort cellulaire et au relargage massif de larges multimères de vWF. Le SHU atypique évolue volontiers par rechutes successives souvent déclenchées par des épisodes infectieux avec parfois des formes familiales. Diverses anomalies génétiques touchant des protéines du complément (C3, C3 convertase, facteur B) ou des protéines régulatrices (facteurs H et I, *membrane cofactor protein* (MCP), thrombomoduline) ont été identifiées au cours du SHU atypique, y compris dans des contextes particuliers comme la transplantation rénale ou la grossesse [35-38]. De plus, des autoanticorps inhibiteurs acquis dirigés contre le facteur H ont été identifiés chez des jeunes patients [39]. Ces avancées physiopathologiques permettent maintenant d'expliquer le mode d'action

de la plasmathérapie dans le SHU atypique par l'apport de protéines régulatrices déficientes. Selon le type de mutation, la plasmathérapie permet une rémission hématologique dans 25 à 88 % des cas, avec des taux de récupération rénale complète également variables de 5 à 62 %. D'autre part, la mise en évidence de l'activation dérégulée du complément dans le SHU atypique a justifié l'utilisation de l'eculizumab (Soliris®), un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la fraction C5, avec des résultats encourageants.

Traitement

Les avancées physiopathologiques réalisées dans la MAT ont abouti à une nouvelle classification étiopathogénique avec des implications thérapeutiques directes. D'une manière générale, le traitement du PTT et du SHU atypique est basé sur l'apport de plasma exogène. Le SHU typique avec manifestations neurologiques représente probablement une indication de plasmathérapie chez l'adulte et chez l'enfant. La plasmathérapie est inefficace dans les syndromes de MAT secondaires qui ne répondent qu'au traitement de la maladie sous-jacente lorsque celui-ci est possible. Au traitement spécifique de la MAT, s'ajoute nécessairement un traitement symptomatique dont l'importance est fondamentale (tableau III).

Tableau III – Prise en charge thérapeutique des MAT.

Prise en charge immédiate	Prise en charge différée
Transfert en USC/réanimation	Rapprochement d'un centre d'hémaphérèse
Traitement symptomatique : – contrôle tensionnel (IEC) – optimisation de la volémie – PAS de transfusion plaquettaire	Échanges plasmatiques : – si PTT ou SHU atypique – si SHU post-diarrhéique avec manifestations neurologiques
Plasmathérapie : – indication formelle dans PTT et SHU atypique – après prélèvement des examens étiologiques indispensables – par échanges plasmatiques (60 mL/kg) – alternative par transfusion de plasma frais congelé (20-30 mL/kg)	Traitement symptomatique : – contrôle tensionnel (IEC) – supplémentation en folates – PAS de transfusion plaquettaire
	Traitement étiologique : – corticothérapie si PTT – rituximab si PTT réfractaire – eculizumab si SHU atypique – aucun si SHU post-diarrhéique

MAT : microangiopathie thrombotique ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; USC : unité de surveillance continue ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Traitement symptomatique

La prise en charge initiale d'une MAT est au mieux assurée en *réanimation ou en unité de soins continus*, où sont réunies les conditions techniques nécessaires à une prise en charge rapide et une surveillance rapprochée et constante des défaillances d'organes.
Le *contrôle tensionnel* doit être particulièrement rigoureux car l'hypertension est susceptible d'entretenir l'agression endothéliale et le phénomène de MAT. Le choix de l'antihypertenseur se porte en première intention sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de demi-vie courte, même en cas d'insuffisance rénale, en raison du caractère rénine-dépendant de l'HTA observée au cours des MAT.
L'administration de folates doit être systématique comme dans toute pathologie hémolytique chronique.
Les *antiagrégants plaquettaires* ont des cibles plaquettaires différentes de celles mises en jeu dans l'agrégation des plaquettes dans les MAT et n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Il paraît toutefois raisonnable d'introduire de l'aspirine en cas d'atteinte myocardique, lorsque les plaquettes remontent au-delà de 50 G/L. Une anticoagulation préventive peut également être introduite à ce stade, en appréciant le risque hémorragique au cas par cas.
La transfusion préventive de plaquettes est contre-indiquée, même en cas de thrombopénie profonde ou de procédures invasives [40, 41]. En effet, la transfusion de plaquettes est susceptible d'aggraver le phénomène thrombogène et a été associée à des aggravations neurologiques voire à des morts subites [42]. Seules les hémorragies engageant le pronostic vital ou fonctionnel peuvent justifier de transfusions plaquettaires soigneusement encadrées par des échanges plasmatiques pour limiter leurs effets indésirables potentiels. Les transfusions de globules rouges doivent privilégier des culots globulaires phénotypés chez les patients jeunes afin d'éviter les allo-immunisations.

Plasmathérapie

L'apport de plasma exogène est considéré comme le principal traitement des MAT, mais il faut souligner que les indications sont essentiellement restreintes au PTT idiopathique et au SHU atypique [34, 43]. Il convient ici d'insister sur la nécessité de *réaliser tous les prélèvements utiles avant tout apport de plasma exogène,* et de systématiquement *conserver une sérothèque congelée pour toute investigation ultérieure.* Le plasma peut être apporté par échange plasmatique ou par transfusion. L'échange plasmatique constitue la technique de référence et inclut une plasmaphérèse d'au moins un volume plasmatique (60 mL/kg) avec une

substitution par du plasma frais congelé. Les échanges plasmatiques permettent d'apporter de plus grands volumes de plasma, mais la plasmaphérèse pourrait également jouer un rôle bénéfique par l'épuration d'autoanticorps ou des multimères de très haut poids moléculaire du vWF. Une étude randomisée a ainsi montré que les échanges plasmatiques permettaient d'apporter plus de plasma et étaient plus efficaces que les transfusions au cours du PTT [21]. Les échanges plasmatiques représentent clairement le traitement de choix des formes les plus graves [25]. Néanmoins, la perfusion de plasma à la dose de 20-30 mL/kg/24 h constitue une alternative thérapeutique acceptable en l'absence de disponibilité rapide des échanges plasmatiques, mais demeure grevée d'effets indésirables fréquents par surcharge volémique [44]. Par ailleurs, la transfusion massive de produits sanguins expose à une hypocalcémie liée au citrate utilisé comme anticoagulant dans les poches.

En pratique, il est conseillé de débuter l'apport de plasma exogène le plus rapidement possible, idéalement par échanges plasmatiques. Les échanges plasmatiques peuvent parfois être réalisés sur deux voies veineuses périphériques de bon calibre, mais nécessitent le plus souvent la mise en place d'un cathéter central. Une fois de plus, rappelons qu'une telle procédure invasive ne constitue pas en soi une indication à une transfusion préventive de plaquettes dans ce contexte, même en cas de thrombopénie profonde. Si la possibilité de réaliser des échanges plasmatiques à toute heure du jour ou de la nuit n'est restreinte qu'à certains centres, la perfusion de plasma est réalisable dès que le diagnostic est posé et les prélèvements faits, avant un éventuel transfert vers un autre centre. Les échanges plasmatiques sont néanmoins formellement indiqués en présence de signes de gravité de la maladie (thrombopénie < 20 000/mm^3, signes neurologiques, voire présence d'une atteinte myocardique), en cas de facteurs de risque de surcharge (HTA sévère, insuffisance rénale oligurique) ou d'œdème pulmonaire avéré, et bien sûr en cas d'échec ou d'intolérance des transfusions de plasma. En début de traitement, la fréquence des échanges plasmatiques est quotidienne. L'efficacité des échanges plasmatiques est essentiellement évaluée par les marqueurs biologiques d'évolutivité (taux de plaquettes, stigmates d'hémolyse et taux de LDH). Les échanges plasmatiques sont le plus souvent rapidement efficaces sur les manifestations neurologiques en l'absence de lésions ischémiques ou hémorragiques constituées. La rémission est caractérisée par la normalisation du taux de plaquettes et de LDH et sur l'arrêt de l'hémolyse pendant 2 jours consécutifs, et permet alors une diminution progressive du rythme des échanges plasmatiques. La reprise d'activité de la maladie impose une réintensification des échanges plasmatiques.

Traitement étiologique

Le PTT lié à des autoanticorps anti-ADAMTS13 justifie d'un traitement par immunosuppresseur. Les corticoïdes représentent le traitement de première ligne [45]. Le rituximab (MabThera®) est actuellement indiqué en cas de PTT résistant ou récidivant sous plasmathérapie bien conduite par échanges plasmatiques [46, 47]. La place du rituximab dans le traitement d'attaque du PTT est en cours d'évaluation. La splénectomie ou des cures de cyclophosphamide représentent des alternatives thérapeutiques potentiellement efficaces en cas de PTT réfractaire à un traitement associant des échanges plasmatiques, une corticothérapie et du rituximab [48]. En cas de MAT secondaire, la plasmathérapie n'est pas efficace et seul le traitement de la cause peut permettre le contrôle du phénomène de MAT. Le traitement du SHU post-diarrhéique est essentiellement symptomatique chez l'enfant avec recours à une hémodialyse si nécessaire. Néanmoins, le SHU post-diarrhéique de l'adulte et/ou la présence de signes neurologiques pourraient justifier d'une plasmathérapie par échanges plasmatiques. L'antibiothérapie est déconseillée car elle est susceptible d'aggraver le tableau clinique par la libération massive de shigatoxine [32, 49]. Les ralentisseurs du transit sont également contre-indiqués car favorise l'évolution vers un mégacôlon toxique. En cas de manifestations neurologiques, les échanges plasmatiques pourraient avoir une certaine efficacité [50]. Le traitement du SHU atypique associe les échanges plasmatiques et l'eculizumab, un anticorps dirigé contre la fraction C5 du complément. Par analogie, l'eculizumab pourrait représenter une thérapeutique de sauvetage dans des SHU post-diarrhéiques sévères avec manifestations neurologiques réfractaires aux échanges plasmatiques [35].

Conclusion

Les MAT sont des pathologies rares qui engagent le pronostic vital et qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire urgente. Le diagnostic est évoqué sur la présence d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie sans explication alternative. Les avancées dans la compréhension des mécanismes à l'origine du syndrome ont permis d'individualiser des entités physiopathologiques distinctes répondant à des indications thérapeutiques spécifiques. Dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement de la plupart des cas de MAT repose sur l'administration en urgence de plasma exogène qui est au mieux assurée par des échanges plasmatiques dans un service de réanimation.

Informations pratiques

Le site du centre national de référence (http://cnr-mat.fr/) contient de nombreuses informations incluant la liste des centres régionaux de compétence et des recommandations formalisées d'expert datant de 2011.

Références

1. Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, Walker AM (2004) Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. Epidemiology 15: 208-15
2. Moake JL (2002) Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 347: 589-600
3. Zheng XL, Sadler JE (2008) Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Annu Rev Pathol 3: 249-77
4. Rose M, Eldor A (1987) High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. Am J Med 83: 437-44
5. Lara PN, Jr., Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T (1999) Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Am J Med 107: 573-9
6. Benhamou Y, Assie C, Boelle PY (2012) Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. Haematologica 97: 1181-6
7. Peigne V, Perez P, Resche Rigon M *et al.* (2012) Causes and risk factors of death in patients with thrombotic microangiopathies. Intensive Care Med 38: 1810-7
8. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM (2003) Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. Arch Pathol Lab Med 127: 834-9
9. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N (1998) Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apher 13: 16-9
10. Moake JL, Rudy CK, Troll JH *et al.* (1982) Unusually large plasma factor VIII:von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 307: 1432-5
11. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D (2001) Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. Blood 98: 1662-6
12. Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M (2001) Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. Blood 98: 1654-61
13. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD, (1986) Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. J Clin Invest 78: 1456-61
14. Moschowitz E (1925) An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosisof the terminal arterioles and capillaries. Arch Intern Med 36: 89-93
15. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP (2001) Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. Blood 98: 1765-72

16. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lammle B (2002) Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 100: 710-3
17. Levy GG, Nichols WC, Lian EC *et al.* (2001) Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 413: 488-94
18. Tsai HM, Lian EC (1998) Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 339: 1585-94
19. Furlan M, Robles R, Galbusera M *et al.* (1998) von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 339: 1578-84
20. Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B *et al.* (2003) Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 102: 3241-43
21. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA *et al.* (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 325: 393-7
22. Allford SL, Harrison P, Lawrie AS, Liesner R, MacKie IJ, Machin SJ (2000) Von Willebrand factor--cleaving protease activity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 111: 1215-22
23. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A *et al.* (2004) Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. Medicine (Baltimore) 83: 233-44
24. Coppo P, Adrie C, Azoulay E *et al.* (2003) Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit (ICU) patients? Intensive Care Med 29: 564-9
25. Pène F, Vigneau C, Auburtin M *et al.* (2005) Outcome of severe adult thrombotic microangiopathies in the intensive care unit. Intensive Care Med 31: 71-8
26. George JN, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammle B (2012) Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. Presse Med 41: e177-88
27. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM *et al.* (1994) A multistate outbreak of Escherichia coli O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. JAMA 272: 1349-53
28. Buchholz U, Bernard H, Werber D *et al.* (2011) German outbreak of Escherichia coli O104:H4 associated with sprouts. N Engl J Med 365: 1763-70
29. Rasko DA, Webster DR, Sahl JW *et al.* (2011) Origins of the E. coli strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. N Engl J Med 365: 709-17
30. King LA, Nogareda F, Weill FX *et al.* (2012) Outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4 associated with organic fenugreek sprouts, France, June 2011. Clin Infect Dis 54: 1588-94
31. Frank C, Werber D, Cramer JP *et al.* (2011) Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. N Engl J Med 365: 1771-80

32. Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ (2001) The Central Scotland Escherichia coli O157:H7 Outbreak: Risk Factors for the Hemolytic Uremic Syndrome and Death among Hospitalized Patients. Clin Infect Dis 33: 923-31
33. Noris M, Remuzzi G (2009) Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 361: 1676-87
34. Loirat C, Saland J, Bitzan M (2012) Management of hemolytic uremic syndrome. Presse Med 41: e115-35
35. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V *et al.* (2011) Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N Engl J Med 364: 2561-63
36. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A *et al.* (2009) Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 361: 345-57
37. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N *et al.* (2008) Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. Am J Transplant 8: 1694-701
38. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F *et al.* (2010) Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. J Am Soc Nephrol 21: 859-67
39. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A *et al.* (2010) Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 21: 2180-7
40. Coppo P (2008) Pourquoi les transfusions de plaquettes sont-elles contre-indiquées chez les patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique? Réanimation 17: 412-7
41. Souweine B, Van der Linden T, Dupic L, Soufir L, Meyer P, pour le groupe d'experts, (2011) Prise en charge des thrombopénies en réanimation (pathologies gravidiques exclues). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et du Groupe d'étude hémostase thrombose (GEHT) de la Société française d'hématologie (SFH). Réanimation 20: 264-70
42. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC, Williams WD, Hensley GT (1981) Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. JAMA 246: 1931-33
43. Coppo P, Veyradier A (2012) Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. Presse Med 41: e163-76
44. Coppo P, Bussel A, Charrier S *et al.* (2003) High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. Medicine (Baltimore) 82: 27-38
45. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS (1991) Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med 325: 398-403
46. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A *et al.* (2005) Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. Blood 106: 1932-7
47. Froissart A, Buffet M, Veyradier *et al.* (2012) Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Crit Care Med 40: 104-11
48. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP *et al.* (2012) Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. Transfusion 52: 2436-44

49. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG (2002) Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 enteritis: a meta-analysis. JAMA 288: 996-1001
50. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT (1999) Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157:H7 outbreak. Lancet 354: 1327-30

Colites et iléites inflammatoires

21

D. PATERON, O. GARDY, C. LEJEUNE ET A. BOURRIER

Points essentiels

- Le diagnostic de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) n'est retenu qu'après avoir éliminé les autres pathologies digestives.
- Le traitement spécifique d'une MICI est rarement nécessaire aux urgences.
- Un patient souffrant de MICI peut développer une colite d'une autre origine.
- Les patients atteints de MICI sont souvent immunodéprimés, et le traitement d'une complication infectieuse doit primer.
- La fréquence accrue de colite à *Clostridium difficile* chez les patients souffrant de MICI impose la recherche systématique de ce germe lors de douleur aiguë abdominale ou de diarrhée.

Introduction

La prise en charge aux urgences des colites et iléites aiguës dépend du ou des motifs de recours aux urgences, de l'existence d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) connue et des éléments de gravité que présente le patient. Lorsque le patient n'est pas porteur de MICI connue, il convient dans l'urgence de rassembler les éléments diagnostiques nécessaires, d'évaluer le caractère aigu ou répété des troubles digestifs et d'évaluer, en fonction de la gravité, les mesures urgentes à mettre en œuvre. Lorsqu'une MICI est déjà diagnostiquée, il convient d'évaluer la part liée à une poussée de la maladie, à l'existence de complication infectieuse ou mécanique ou à une pathologie intercurrente et d'apprécier le niveau d'immunodépression du patient [1]. Dans ce cas, le contact avec le médecin référent du patient est un atout très utile pour la prise en charge initiale.

D. Pateron[1] (✉), O. Gardy[1], C. Lejeune[1] et A. Bourrier[2] – 1. Service des urgences – 2. Service de gastro-entérologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75012 Paris, Université Pierre et Marie Curie Paris 6 – e-mail : dominique.pateron@sat.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

Les motifs de recours aux urgences des malades atteints de colite ou d'iléite sont les douleurs abdominales, la diarrhée, la fièvre et l'altération de l'état général.

Patient sans maladie inflammatoire chronique de l'intestin connue

Prise en charge diagnostique

Lorsque les troubles sont inauguraux d'une pathologie intestinale, les principaux diagnostics à discuter sont les colites infectieuses (bactériennes, virales, parasitaires), médicamenteuses (aux AINS particulièrement), ischémiques, diverticulaires, inflammatoires et les colites des maladies de système [2].

Dans tous les cas, l'interrogatoire est un élément fondamental du diagnostic. La principale donnée à rechercher est une prise médicamenteuse, en particulier la prise d'antibiotiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. La prise dans les deux derniers mois d'antibiotique ou la notion d'hospitalisation récente doit faire évoquer une colite pseudo-membraneuse et entraîner des recherches spécifiques, microbiologiques et sérologiques du *Clostridium difficile*. Il faut rechercher également la notion de voyage récent. Devant une suspicion de toxi-infection alimentaire, la composition des derniers repas et la notion de contage sont utiles à connaître pour orienter vers le type de germe en cause. Il faut apprécier le terrain et rechercher des comorbidités : âge, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, immunodépression, diabète. L'examen physique précise la température, le pouls et la pression artérielle, la fréquence respiratoire ainsi que la présence de signes de déshydratation, d'une instabilité hémodynamique, l'existence d'une défense témoignant d'une irritation péritonéale, un météorisme douloureux.

L'évaluation biologique comprend la NFS plaquettes qui précise l'existence d'une anémie, d'une polynucléose, d'une thrombopénie. L'ionogramme sanguin et la détermination de la fonction rénale permettent d'apprécier le degré de déshydratation. Les hémocultures doivent être prélevées en cas de fièvre et de frissons associés. La *coproculture* avec la recherche de *Clostridium dificile* est l'examen clef des gastroentérites aiguës bactériennes. Les selles doivent directement être ensemencées fraîches ou être à défaut conservées à 4 °C pendant 12 heures maximum. La coproculture est ensemencée sur des milieux sélectifs pour *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia enterocolitica* et *Klesiella ocytoca* sur milieux spécifique si le contexte est évocateur. La CRP est fréquemment dosée. Elle n'est potentiellement élevée que si les signes datent de plus de 24 heures.

Le cliché de l'*abdomen sans préparation* n'est pratiqué que lorsque le scanner n'est pas disponible ou qu'il convient d'éviter une irradiation excessive. Il permet de rechercher des signes en faveur d'une souffrance colique pariétale : perte des haustrations, empruntes de pouce sur le quadrant colique, colectasie. Il permet également la recherche d'un pneumopéritoine en cas de perforation et d'une dilatation colique aiguë lorsqu'il existe un abdomen douloureux et météorisé. En pratique, du fait de la faible sensibilité de l'ASP pour le pneumopéritoine, le scanner abdominal est indiqué devant un syndrome douloureux abdominal associé à des signes de gravité justifiant un diagnostic rapide *a fortiori* si l'on évoque une colite aiguë grave.

La sigmoïdoscopie et la rectoscopie permettent le diagnostic macroscopique de colite distale et de réaliser des prélèvements à visée microbiologique. Elles recherchent la présence de signes évocateurs de colite pseudo-membraneuse et permettent, en cas de colite macroscopique, la réalisation de biopsies. La coloscopie reste l'examen de référence pour le diagnostic de ces colites lorsque les premiers examens n'ont pas permis de conclure. Elle est en règle pratiquée une fois que le malade est hospitalisé en service de spécialité.

Colites infectieuses

Le diagnostic de colite infectieuse repose essentiellement sur la coproculture et la recherche de *Clostridium difficile* [3]. Lorsque celle-ci est positive, le diagnostic est précisé et un éventuel traitement antibiotique adapté mis en route [4, 5]. Les principaux agents responsables de colites infectieuses sont indiqués dans le tableau I. L'aspect endoscopique ne permet pas de différencier une poussée inaugurale de MICI colique d'une colite infectieuse, à l'exception de la colite pseudo-membraneuse, associée au *Clostridium difficile* [6]. Une situation plus compliquée est celle d'un patient avec une coproculture positive qui ne répond cliniquement pas au traitement par antibiotiques. L'association entre poussée inaugurale de MICI colique et colite infectieuse est possible. Une autre difficulté est celle des infections par des germes non diagnostiquées par la coproculture standard. La notion d'immunosuppression doit faire évoquer le CMV, celle de syndrome hémolytique et urémique l'*E. coli* entéro-hémorragique (ensemencement de la coproculture pour la recherche d'*Escherichia coli* entéropathogène 0157:H7). La notion de retour d'un pays d'endémie indique un examen parasitologique des selles à la recherche de la forme végétative d'*Entamoeba histolytica* sur des selles fraîchement émises. La recherche d'autres protozoaires, de nématodes, peut être utile chez des patients migrants ou en cas de diarrhée prolongée ou chez l'immunodéprimé. Les indications du traitement des principales colites d'origine bactérienne sont indiquées dans le tableau II.

Tableau I – Principaux germes impliqués dans les entérites infectieuses.

Virus (60 %)	Coronavirus Cytomégalovirus Adénovirus entérique Hépatite A-G Norwalk Picornavirus Rotavirus
Bactéries (20 %)	Invasives : – *Campylobacter sp.* – *Clostridium difficile* – *E. coli* entéro-invasif – Salmonelles – Shigelles – Yersiniose Toxigéniques : – Toxine produite dans l'aliment – Botulisme – Staphylocoque doré – Toxines produite après colonisation – *Clostridium perfringens* – *E. coli* 0157:H7 – *Klebsiella pneumoniae* – *Shigella sp.* – *Vibrio cholerae* – *Listeria monocytogenes*
Parasites (5 %)	Protozoaires : – Cryptosporidies – *Entamoeba histolytica* – *Giardia lamblia* Helminthiases : – Anisakiase – Ascaridose – Shistosomiases – Taenia – Trichinellose

Tableau II – Traitement des principales infections bactériennes responsables de diarrhée.

Causes	Incubation	Antibiotique proposé
Staphylocoque doré	2-6 h	0
Salmonelle	10-24 h	Fluoroquinolone si sévérité clinique
Shigelle	1- 5 j	Fluroquinolone
Yersinia	4-10 j	Fluoroquinolone, ceftriaxone
Campylobacter	1-5 j	Érythromycine, floroquinolone
Clostridium perfringens	12 h	0
Botulisme	5 h-8 j	0
E. coli entéropathogène	24-48 h	Doxicycline, fluoroquinolone
Clostridium difficile	Quelques jours à 1 mois	Métronidazole ou vancomycine *per os*

Colite d'origine médicamenteuse

De nombreux antibiotiques et autres médicaments peuvent être responsables d'une diarrhée (tableau III), certains réalisent un tableau complet de colite aiguë [7, 8].

Tableau III – Principaux médicaments (en dehors des antibiotiques) responsables de diarrhée aiguë.

Alphaméthyldopa
Antiacides
Antidépresseurs
Antiépileptiques
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Antiparkinsoniens
Antiarythmiques
Cholestyramine
Colchicine
Digitaliques
L-dopa
Metformine
Prostaglandines
Théophylline

Colite pseudo-membraneuse

La colite pseudo-membraneuse est une complication particulière de la prise d'antibiotiques et est liée à la production de toxines A et B du *Clostridium difficile*. Dans ce cas, une diarrhée et des douleurs abdominales apparaissent entre la fin de la première semaine et la sixième semaine après la prise des antibiotiques. La diarrhée s'accompagne généralement d'une fièvre modérée. La rectosigmoïdoscopie permet un diagnostic rapide en visualisant des fausses membranes. Elles sont constituées de plaques jaunâtres en taches de bougie adhérentes sur la muqueuse rectale et colique. Le traitement comprend l'arrêt de l'antibiothérapie suspecte, la prescription de métronidazole ou de vancomycine *per os*.

Colites hémorragiques à l'ampicilline

Les colites hémorragiques à l'ampicilline surviennent 2 à 7 jours après un traitement par ampicilline. Elle est due à une toxine sécrétée par *Klebsiella oxytoca*. Elle associe une diarrhée sanglante et des douleurs abdominales sans fièvre. Des lésions segmentaires du côlon droit sont observées à la coloscopie et l'évolution est favorable après l'arrêt de l'ampicilline [9].

Colites aux AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont la deuxième cause de colite médicamenteuse. Les molécules les plus

fréquemment en cause sont l'ibuprofène, l'indométacine et le naproxène, notamment dans leurs formes à libération prolongée. Les AINS peuvent entraîner des colites aiguës *de novo* posant des problèmes avec une poussée inaugurale de MICI. De plus, une prise d'AINS peut être le facteur déclenchant d'une MICI. Ces colites peuvent se compliquer d'hémorragie et de perforation. La coloscopie note une muqueuse érythémateuse, ulcérée et parfois la présence d'une sténose. Les lésions peuvent être diffuses ou segmentaires. Les biopsies coliques montrent des lésions non spécifiques. L'évolution favorable à l'arrêt des AINS est le meilleur argument en faveur d'une colite aiguë aux AINS. D'autres aspects, colites à éosinophiles, lésions ischémiques, colites microscopiques ou diverticulose colique compliquée peuvent être associés à la prise d'AINS.

Colites aux antimitotiques

Les antimitotiques peuvent participer à la pathogénie des colites neutropéniques [10]. Il s'agit de forme sévère de colite qui associe fièvre, vomissements et douleurs de la fosse iliaque droite du fait d'une atteinte plus importante de la région iléo-cæcale. L'arrêt de la chimiothérapie, la mise au repos du tube digestive par une alimentation parentérale et l'utilisation de facteur de croissance sont la base du traitement. En cas de forme sévère, il peut être nécessaire de recourir à la colectomie.

Maladie inflammatoire chronique intestinale *de novo*

Diagnostic des MICI

Le diagnostic de MICI doit être évoqué devant des épisodes de diarrhée récurrents et lorsque les examens coprologiques sont négatifs. Le diagnostic de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn repose sur les examens endoscopiques et les biopsies. La présence de lésions anales ou périnéales est un argument majeur pour le diagnostic de maladie de Crohn. Les lésions induites sont soit primaires d'origine inflammatoire (ulcérations et fissures), soit secondaires, résultant de l'infection des lésions ulcérées primaires (fistules et abcès). Plusieurs travaux ont montré la fréquence élevée d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA) respectivement au cours de la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH). En pratique, ces anticorps ont surtout un intérêt en cas de colite indéterminée. De nouveaux marqueurs dirigés contre des composants bactériens (anti-I_2, anti-Omp C) sont à l'étude.

Endoscopie et imagerie des MICI

L'exploration endoscopique met en évidence des lésions muqueuses qui ne sont pas spécifiques, mais présentent une grande valeur d'orientation diagnostique. Pour la maladie de Crohn, il s'agit d'ulcérations, siégeant en général en muqueuse normale ou subnormale, prenant la forme d'ulcérations aphtoïdes qui peuvent être creusantes. Les pseudo-polypes résultent d'un processus cicatriciel. L'atteinte iléale est évocatrice. Une atteinte œso-gastro-duodénale est possible. Pour la RCH, la coloscopie montre typiquement un aspect inflammatoire du côlon, naissant au niveau du rectum et remontant de manière continue. Cette continuité des lésions est parfois inconstante. La sévérité de la maladie dépend en partie de son extension.

L'évaluation des lésions intestinales du grêle et du côlon est essentielle dans la prise en charge des MICI (tableau IV). L'iléo-coloscopie reste encore l'examen de référence pour l'évaluation des lésions luminales de l'iléon terminal et du côlon, mais des progrès très importants ont été accomplis dans le domaine de l'échographie, du scanner, et de l'imagerie par résonance magnétique. L'imagerie en coupe par scanner est l'examen de choix pour la détection des complications (colectasie, perforation) en cas de poussée sévère de colite inflammatoire. Les signes radiologiques caractéristiques de la présence d'inflammation de l'intestin en TDM et IRM sont l'épaississement pariétal, le rehaussement pariétal et le signe du peigne (hyperhémie mésentérique). La présence d'adénopathies et la sclérolipomatose ne sont pas associées à l'inflammation.

Tableau IV – Apports des différentes procédures diagnostiques pour l'appréciation d'une poussée ou d'une complication de MICI.

	Moyens cliniques et biologiques	Examens endoscopiques	Imagerie médicale
Topographie	+	++	+++
Activité	+	+++	+++
Présence de complications	++	-	+++
Évolution après traitement	+	++	?

- : non utile ; + intérêt faible ; ++ : intérêt moyen ; +++ : intérêt majeur ; ? : intérêt en cours d'évaluation.

Traitement des MICI

Les principaux éléments déterminant la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI sont l'activité de la maladie, le siège des lésions et la présence de complications et l'évolution sous le traitement déjà institué [11]. Les détails du traitement sont précisés dans le paragraphe consacré aux situations où la MICI est connue.

Colite ischémique

La colite ischémique n'est qu'une forme particulière d'ischémie mésentérique liée à l'existence d'une zone de faiblesse de vascularisation au niveau de l'angle colique gauche, zone de prédilection de la colite ischémique. Elle survient dans 90 % des cas chez des patients de plus de 70 ans. L'ischémie colique peut entraîner un infarctus qui aboutit à une destruction transmurale de la paroi colique et peut donner un tableau clinique indissociable d'un infarctus mésentérique. Toutefois, elle est le plus souvent responsable d'une ischémie modérée aboutissant à une souffrance muqueuse.
Ceci a une traduction clinique très singulière qui associe une hémorragie digestive basse avec hématochézie qui survient dans les suites immédiates de violentes douleurs abdominales. Cette association chez un patient ayant des antécédents cardio-vasculaires est très évocatrice du diagnostic. La prise en charge initiale, en dehors de formes sévères, est centrée sur la correction d'une cause éventuelle (telle qu'une hypovolémie, un trouble du rythme) et le traitement de la douleur. L'hémorragie et les douleurs cèdent habituellement en quelques jours. L'exploration diagnostique à privilégier est la coloscopie qui montre des lésions muqueuses « lie de vin », suspendues et « pleurant » parfois le sang. Cette exploration est réalisée après une préparation colique par polyéthylène glycol (PEG) selon la technique du *wash-out*. L'évolution le plus souvent favorable peut être marquée par la constitution d'une sténose fibreuse de la zone ischémiée, et provoquer des épisodes occlusifs quelques mois plus tard.

Colite diverticulaire

La colite chronique diverticulaire est associée à une diverticulose, habituellement limitée au sigmoïde et au côlon gauche [12]. Elle est à l'origine d'une diarrhée, de rectorragies et de douleurs abdominales évoluant par poussées. La coloscopie retrouve une muqueuse érythémateuse, granitée, fragile, siège d'une inflammation diffuse, parfois d'ulcères, mais les orifices diverticulaires sont indemnes, à l'inverse de la diverticulite où l'inflammation a pour origine le diverticule et s'étend secondairement à la muqueuse péridiverticulaire. Histologiquement, la colite segmentaire diverticulaire ressemble à une MICI avec un infiltrat inflammatoire, des abcès cryptiques, parfois des granulomes. Il n'y a pas d'atteinte histologique des segments non atteints de diverticulose. Le traitement repose sur les salicylés.

Maladie de Behçet

La maladie de Behçet peut être difficile à distinguer d'une maladie de Crohn quand l'atteinte colique est au premier plan

(3 à 25 % des cas). Il s'agit d'une colite ulcérée prédominant au cæcum [13]. L'atteinte œsophagienne est possible, de même que la présence d'une sténose ou d'une fistule. Les manifestations systémiques de la maladie peuvent être confondues avec les manifestations extradigestives d'une maladie de Crohn. La présence d'ASCA est retrouvée chez 44 % des patients atteints de maladie de Behçet avec atteinte digestive.

Rectites et sigmoïdites

Les inflammations limitées au rectum et au sigmoïde se manifestent par des rectorragies, des émissions glaireuses, des douleurs pelviennes à type de pesanteur, et un syndrome rectal associant difficultés et douleurs à l'exonération avec sensation de vidange incomplète. L'endoscopie retrouve un aspect de rectite érythémateuse suspendue ou diffuse, un ulcère suspendu du rectum [14]. Ces colites limitées doivent être distinguées du syndrome de l'ulcère solitaire du rectum qui est observé chez l'adulte jeune ayant des troubles de la statique pelvienne et des maladies sexuellement transmises du rectum. Ces dernières peuvent être associées à un syndrome rectal, des rectorragies, des émissions glaireuses, des douleurs pelviennes, de la diarrhée ou une constipation [15]. Des signes généraux comme de la fièvre, des arthralgies, ou des myalgies peuvent s'y associer. L'examen physique recherche des adénopathies inguinales (*Chlamydia*, syphilis), des vésicules cutanées évoquant un chancre ou un herpès. L'endoscopie retrouve une muqueuse œdématiée, érythémateuse avec un exsudat mucopurulent, parfois des ulcérations ou une masse inflammatoire. Les agents infectieux en cause sont des virus (herpès, CMV) et des bactéries (gonocoque, *Chlamydia*, syphilis). Le diagnostic repose sur les prélèvements rectaux, les biopsies de muqueuse rectale et les sérologies. En attendant les résultats, un traitement empirique par céphalosporine de 3^{e} génération, macrolide ou cyclines et valaciclovir doit être mis en route.

Tuberculose intestinale

En France, le problème du diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et tuberculose intestinale ne se pose que chez les malades originaires d'Afrique ou d'Asie. Lorsque la tuberculose intestinale est associée à une localisation pulmonaire ou péritonéale, le diagnostic est en règle simple. Il est plus difficile lorsqu'elle est isolée. Les lésions intestinales de la tuberculose atteignent la région iléocæcale dans 90 % des cas. Elles peuvent entraîner des sténoses, des pseudotumeurs et des perforations. Les arguments en faveur de la

tuberculose intestinale sont une fièvre élevée, l'absence de lésion anopérinéale et l'absence de rectorragies. La valeur prédictive positive de la combinaison ASCA positif/quantiféron négatif pour le diagnostic de maladie de Crohn est de 90 %. Au scanner abdominal, il existe un épaississement asymétrique de l'iléon associé à des ganglions nécrotiques en cas de tuberculose intestinale [16]. Les aspects endoscopiques sont similaires à ceux de la maladie de Crohn. Les granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires avec une nécrose caséeuse ou la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants signent la tuberculose. Cet aspect n'est présent que dans 30 % des cas [17]. Un diagnostic peut être obtenu rapidement par PCR de *Mycobacterium tuberculosis* sur les biopsies muqueuses ou dans les selles, mais elle n'est positive que chez 40 à 75 % des cas. La positivité de la culture des biopsies est l'examen de référence mais nécessite une culture de 3 à 8 semaines. Chez certains malades, le doute diagnostique entre maladie de Crohn et tuberculose persiste et il convient de traiter par antituberculeux. L'absence de réponse après 3 mois de traitement antituberculeux est en faveur de la maladie de Crohn.

Patients porteurs d'une maladie inflammatoire chronique intestinale

Prise en charge diagnostique

Lorsqu'un malade atteint de MICI présente des symptômes digestifs aigus, la discussion diagnostique doit permettre de différencier une poussée de la MICI, une complication de la MICI ou une affection intercurrente [18]. La diarrhée est un signe majeur de poussée de MICI et ses caractéristiques dépendent de la localisation des lésions : diarrhée motrice en cas d'atteinte iléale inflammatoire, diarrhée glairosanglante d'allure sécrétoire en cas de lésions coliques ; exsudations muco-purulentes, syndrome rectal en cas d'atteinte distale. Une résection préalable, une malabsorption ou une colonisation bactérienne notamment en amont d'une sténose peuvent influencer le type de diarrhée.
La présence de sang dans les selles est fréquente au moment des poussées, mais elle ne constitue que rarement le motif de recours aux urgences et sont exceptionnellement massives.

Diagnostic d'activité

Le diagnostic de poussée repose sur l'exacerbation des signes cliniques de la MICI. Le meilleur marqueur de la phase aiguë

de l'inflammation corrélée à l'activité clinique de la maladie de Crohn est la protéine C-réactive (CRP), dont la courte demi-vie (< 24 heures) et permet d'observer des modifications rapides en fonction de l'état inflammatoire. La thrombocytose est un bon reflet de l'inflammation. Le calcul de scores d'activité, dont le plus connu est l'indice de Best ou CDAI (*Crohn's disease activity index*) composé de sept items cliniques et un biologique, est un apport intéressant (tableau V). Un CDAI inférieur à 150 définit une maladie peu ou pas active ; un score supérieur à 450 correspond à une poussée sévère. En pratique d'urgence, se pose le problème du recueil des données qui doit être fait sur 7 jours et nécessite une parfaite coopération du patient. Lorsque la maladie de Crohn est déjà connue, l'iléocoloscopie peut objectiver l'activité luminale de la maladie lorsque les symptômes sont difficiles à interpréter, et permettre la réalisation de biopsies pour le diagnostic différentiel de colite inflammatoire, et rechercher les inclusions à CMV [19].
Lorsque la maladie devient chronique, une anémie mixte, inflammatoire et carentielle, une hypoalbuminémie, une hypocholestérolémie et des déficits vitaminiques (folates et vitamine B12) peuvent être observés. Le dosage du coefficient de saturation de la sidérophiline est intéressant en cas de suspicion de carence martiale, lorsque la ferritinémie est ininterprétable en raison du syndrome inflammatoire [20].

Tableau V – Score de sévérité d'une poussée de maladie de Crohn (indice de BEST).

1	Nombre de selles	× 2
2	Douleurs abdominales (0 absente à 3 intense)	× 5
3	Bien-être général (0 bon à 4 très mauvais)	× 7
4	Autres manifestations : – arthrites ou arthralgie – uvéite ou iritis – érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux – fissures, fistules, abcès périnéaux – autres fistules intestinales	 20 20 20 20 20
5	Traitement antidiarrhéique	30
6	Masse abdominale (absente0, douteuse 2, certaine 5)	10
7	Hématocrite – Homme : 47-hématocrite – Femme : 42-hématocrite	 × 6 × 6
8	Poids : 100 – poids actuel/poids avant la poussée	
	Total	

Le diagnostic différentiel de la poussée nécessite souvent la réalisation d'une imagerie par TDM ou IRM [21, 22]. Le rapport bénéfice-risque de ces techniques est très largement en faveur de leur diffusion, avec une réserve du fait du risque d'irradiation trop importante chez ces patients souvent jeunes et nécessitant des examens répétés, mais qui pourrait se lever par le développement de la TDM à faible radiation [23]. Certains centres spécialisés préfèrent une approche diagnostique par l'association en urgence de l'ASP et de l'échographie.

Traitement d'une MICI

Traitement d'une poussée de MICI

Le traitement d'une poussée de MICI sévère repose sur la mise au repos du tube digestif par la mise à jeun du patient, une nutrition parentérale initiale, l'adaptation des salicylées (5ASA/mésalazine) en utilisant de fortes doses, la corticothérapie par topiques oraux comme la béclométasone en comprimés gastro-résistants. Le budésonide est un corticoïde ayant l'avantage de n'agir que dans le côlon, il est donc quasiment dépourvu des effets secondaires classiques des corticoïdes. Dans les formes rectales, la voie d'administration locale (suppositoire) est préférable. Dans les formes plus étendues, une double voie d'administration (orale et suppositoire) est choisie. Dans les formes les plus sévères, la corticothérapie est utilisée par voie générale et il convient de corriger une anémie importante [24-26].
La survenue d'une poussée en cours de grossesse entraîne un risque accru de complications materno-fœtales, principalement de prématurité et de petit poids de naissance [27]. Le maintien d'une rémission pendant la grossesse doit être la priorité absolue en utilisant un traitement approprié, même si celui-ci doit être intensif [28]. Il est maintenant admis que les traitements médicamenteux associés aux MICI devraient être en général poursuivis pendant la grossesse du fait d'une balance bénéfice risque favorable [29] (tableau VI).

Tableau VI – MICI et médicaments pendant la grossesse et l'allaitement.

Sans risque démontré	Probablement sans risque	Contre-indiqué
Aminosalicylés	Infliximab	Méthotrexate
Sulfasalazine	Adalimumab	Thalidomide
Corticostéroïdes	Certolizumab	
Azathioprine	Budésonide	
6-mercaptopurine		

Traitement anti-TNF dans les MICI

Les anti-TNF, l'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA), ne sont pas reconnus comme des traitements de première intention dans la maladie de Crohn et sont réservés aux formes actives modérées à sévères n'ayant pas répondu à un traitement approprié bien conduit par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Ils sont également discutés quand le traitement immunosuppresseur est contre-indiqué ou mal toléré. En pratique clinique, les anti-TNF sont utilisables chez les patients cortico-dépendants, cortico-résistants ou en cas d'échec des immunosuppresseurs [30-32]. Avant d'envisager un traitement anti-TNF, il faut rechercher un antécédent de tuberculose chez le patient ou dans son entourage proche ou un séjour dans un pays de forte endémie.

Complications aiguës des MICI

Sténoses digestives

Fréquente dans la maladie de Crohn, elle provoque des douleurs essentiellement post-prandiales, dans la même région, en particulier dans la fosse iliaque droite par atteinte préférentielle de la dernière anse grêle [33]. Ces douleurs s'associent à un météorisme, une sensation de blocage des gaz qui cède brutalement avec une débâcle de selles et de gaz, réalisant le syndrome de Koenig. Les examens radiologiques (échographie, TDM, IRM) permettent le plus souvent de porter le diagnostic de sténose intestinale, de préciser son caractère unique ou multiple, sa longueur et son retentissement sur le segment intestinal d'amont. Ils permettent d'évaluer l'importance de l'inflammation, mais pas celle de la fibrose. Le traitement médical par mise au repos du tube digestif (malade à jeun avec aspiration digestive) est le plus souvent efficace.

Suppurations et abcès intra-abdominaux

Elles sont la conséquence de fistules internes et siègent volontiers en amont de zones sténosées. Ils provoquent des douleurs, un syndrome septique et une masse abdominale sensible avec défense et peuvent aboutir à une perforation avec péritonite. Les abcès intra-abdominaux ou pelviens surviennent chez 10 à 30 % des patients atteints de maladie de Crohn. Une douleur abdominale inhabituelle associée à de la fièvre chez un malade ayant une maladie de Crohn doit faire rechercher un abcès intra-abdominal.
En cas de suspicion d'abcès, il est recommandé de réaliser un scanner ou une IRM, la précision diagnostique de l'échographie étant plus faible.
La prise en charge initiale consiste à traiter l'infection par antibiotiques à large spectre par voie intraveineuse associés à un drainage

de la collection abcédée. Le drainage radioguidé par voie percutanée a démontré son efficacité et sa moindre morbidité par rapport au drainage chirurgical, notamment si la collection dépasse 30 à 40 mm de grand axe [34]. Dans les autres cas, l'antibiothérapie suffit. Lorsque l'évolution de cette première phase est favorable sous antibiothérapie plus ou moins drainage, la plupart des auteurs recommandent un contrôle de la résolution complète de l'abcès par imagerie, le drainage ne devant pas excéder 15 jours.

Perforation digestive

En cas d'abdomen chirurgical, une perforation doit être suspectée. Le scanner a une sensibilité largement supérieure à celle de l'ASP et il est à privilégier chez les patients suspects de perforation en cas de MICI, permettant également de faire le bilan des autres complications [35].

Colite aiguë grave

Il s'agit d'une entité anatomique marquée par des ulcérations creusantes touchant tout ou partie du côlon et du rectum [36]. Le tableau clinique associe une diarrhée sévère à des douleurs abdominales parfois intenses et une altération rapide de l'état général. Il existe une hyperleucocytose, un syndrome inflammatoire et une hypoalbuminémie. Sont associés des éléments cliniques de gravité comprenant au moins une fièvre supérieure à 38,6 °C, une tachycardie supérieure à 120/min, une hyperleucocytose ainsi qu'une anémie. Le diagnostic de poussée sévère de RCH repose sur les classiques critères de Truelove et Witts (tableau VII). Dans ces cas, une hospitalisation en urgence est nécessaire pour confirmer l'existence d'une poussée, diagnostiquer sa sévérité et éliminer une complication. Dans les colites graves, une coloscopie courte est possible pour éviter les contraintes et risques d'une coloscopie totale. Elle nécessite d'éliminer préalablement une complication par l'imagerie.

Tableau VII – Scores de gravité clinico-biologiques proposés pour les recto-colites hémorragiques.

Critères d'Oxford (Truelove) à l'admission : – plus de 6 selles glairo-sanglantes/24 h – pouls > 90/min – température > 37,5 °C – chute d'un quart de l'hémoglobinéme – VS > 30 à la première heure
Critères de Travis : après 3 j de traitement (discussion de la colectomie) : – plus de 8 émissions sanglantes/24 h
Protéine C-réactive > 45 mg/L

L'endoscopie, réalisée après une imagerie pour éliminer un pneumopéritoine, peut permettre de préciser la nature d'une éventuelle entérite inflammatoire sous-jacente. Les risques de l'endoscopie ne semblent pas augmenter en cas de colites aiguës graves. L'examen anatomopathologique des biopsies effectuées pendant l'endoscopie permet d'apporter des éléments distinctifs entre maladie inflammatoire du côlon et colite infectieuse.
L'imagerie aide également à évaluer l'extension des lésions si l'endoscopie s'est limitée au rectosigmoïde [37].
Certaines complications imposent une colectomie en urgence. Il s'agit du mégacôlon toxique défini par une dilatation de 6 à 7 cm du diamètre colique en dehors des zones où persistent les haustrations coliques.

Manifestations extradigestives

Certaines sont contemporaines de la poussée de MICI. Elles comprennent des lésions cutanées, aphtes buccaux ou génitaux, érythème noueux, dermatoses neutrophiliques de type *pyoderma gangrenosum*, lésions oculaires et des atteintes articulaires périphériques, généralement sous forme d'arthralgies, plus rarement d'arthrites inflammatoires. On note une fréquence accrue des maladies thromboemboliques au cours de la maladie de Crohn avec thromboses périphériques ou centrales notamment des thromboses des sinus caverneux. Ainsi, une suspicion de poussée de MICI doit, sauf contre-indication, être encadrée d'une isocoagulation prophylactique.
D'autres complications sont *associées à la malabsorption*, principalement observée en cas d'atteinte diffuse du grêle, de fistules ou de syndrome de grêle court. Elles sont représentées par : la lithiase rénale oxalique, l'ostéomalacie, l'ostéonécrose (conséquences de la malabsorption ou de la corticothérapie).
Des arthropathies séronégatives, notamment de sacro-iliites variablement symptomatiques et pouvant réaliser un tableau complet de spondylarthrite ankylosante, et une cholangite sclérosante primitive peuvent accompagner des MICI sans relation avec les poussées de la maladie.

Infection par Clostridium difficile

La fréquence du *Clostridium difficile* est multipliée par deux dans la maladie de Crohn et par trois dans la RCH. La moitié seulement des malades ayant une MICI et une infection à *Clostridium difficile* a reçu des antibiotiques dans les semaines précédant le diagnostic. Le plus souvent, l'infection à *Clostridium difficile* se présente cliniquement et endoscopiquement comme une poussée de MICI [38]. Sa recherche doit être systématique en cas de tableau de poussée de MICI. En pratique, chez les malades en poussée sévère, on peut proposer de débuter les corticoïdes en association avec le

métronidazole, jusqu'au rendu des résultats de la recherche de la toxine de *Clostridium difficile*. Chez ceux qui ont une poussée non sévère, on peut attendre les résultats de la recherche de la toxine avant de débuter le traitement par métronidazole ou vancomycine.

Colite à CMV

L'inflammation et l'immunodépression, deux conditions présentes en cas de MICI, favorisent la réplication du CMV qui est présent à l'état latent dans les cellules endothéliales [39]. Le diagnostic repose sur les biopsies coliques et, dans le sang, l'antigénémie pp65 et la PCR quantitative. Le CMV ne doit pas être recherchée systématiquement. Cependant, il existe des infections à CMV sévères pouvant conduire à la colectomie ou au décès. En pratique, le CMV n'est à rechercher qu'en cas de poussée sévère, ne répondant pas aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs. Le ganciclovir pendant 2 à 3 semaines est le traitement de choix de l'infection à CMV.

Cancer

Ce problème ne se pose généralement pas aux urgences. Il faut penser à rechercher une complication néoplasique chez les patients qui ont une MICI ancienne et qui sont symptomatiques après une longue période de quiescence. Pour la RCH, il existe, après 10 ans d'évolution, une majoration du risque de cancer colorectal. Ce risque est surtout important en cas d'atteinte étendue.

Conclusion

La probabilité de diagnostic de MICI aux urgences est une éventualité non nulle, mais nécessite l'exclusion de diagnostics alternatifs. Par ailleurs, des symptômes pouvant évoquer une poussée de la maladie chez un patient connu pour MICI doivent faire rechercher une complication infectieuse, notamment un abcès intra-abdominal ou une colite à *Clostridium difficile*. Le traitement médicamenteux spécifique de MICI est rarement nécessaire aux urgences mais il faut savoir rechercher une complication chirurgicale. Ainsi, la réalisation d'un scanner abdominal en urgence est une règle de sécurité à laquelle il est rare de déroger.

Références

1. Yazdanpanah Y, Beaugerie L, Boelle PY, Letrilliart L, Desenclos JC, Flahault A (2000) Risk factors of acute diarrhoea in summer – a nation-wide French case-control study. Epidemiol Infect 124: 409-16

2. Beaugerie L (2001) Cadre nosologique et diagnostique des colites aiguës. In : Urgences. Paris, Arnette. p. 64-70
3. Garthright WE, Archer DL, Kvenberg JE (1988) Estimates of incidence and costs of intestinal infectious diseases in the United States. Public Health Rep 103: 107-15
4. Hoogenboom-Verdegaal AM, de Jong JC, During M, Hoogenveen R, Hoekstra JA (1994) Community-based study of the incidence of gastrointestinal diseases in The Netherlands. Epidemiol Infect 112: 481-7
5. Hoffner RJ, Slaven E, Perez J, Magana RN, Henderson SO (2000) Emergency department presentations of typhoid fever. J Emerg Med 19: 317-21
6. Kelly CT, LaMont JT (1998) Clostridium difficile infection. Annu Rev Med 49: 375-90
7. Beaugerie L (1996) Diarrhea caused by antibiotic therapy. Rev Prat 46: 171-6
8. Siproudhis L, Mahmoud H, Briand N, Juguet F, Bretagne JF, Allain H, Gosselin M (1998) Causal assessment of drug-induced acute colitis. A prospective study of 58 consecutive cases. Gastroenterol Clin Biol 22: 778-84
9. Ina K, Kusugami K, Ohta M (2003) Bacterial hemorrhagic enterocolitis. J Gastroenterol 38: 111-20
10. Song HK, Kreisel D, Canter R, Krupnick AS, Stadtmauer EA, Buzby G (1998) Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. Arch Surg 133: 979-82
11. Sands B (2004) From symptom to diagnostic: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 126: 1518-32
12. Tursi A (2011) Segmental colitis associated with diverticulosis: complication of diverticular disease or autonomous entity? Dig Dis Sci 56: 27-34
13. Lee CR, Kim WH, Cho YS, Kim MH, Kim JH, Park IS, Bang D (2001) Colonoscopic findings in intestinal Behçet disease. Infl Bowel Dis 7: 243-9
14. Chiang J, Changchien C, Chen J (2006) Solitary rectal ulcer syndrome an endoscopic and histological presentation and literature review. Int J Colorectal Dis 21: 348-56
15. Hamlyn E, Tayor C (2006) Sexually transmitted proctitis. Postgrad Med J 82: 733-6
16. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM (2009) Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. Am J Gastroenterol 104: 1003-12
17. Makharia GK, Srivastava S, Das P *et al*. (2010) Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. Am J Gastroenterol 105: 642-51
18. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I *et al*. (2006) Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN study). Scand J Gastroenterol 41: 1037-43
19. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A *et al*. (2002) Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. Am J Gastroenterol 97: 3102-7
20. Lewis JD (2011) The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 140: 1817-26 e2
21. Oussalah A, Laurent V, Bruot O *et al*. (2010) Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. Gut 59: 1056-65
22. Panes J, Bouzas R, Chaparro M *et al*. (2011) Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 34: 125-45

23. Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH, Huprich JE (2011) New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 140: 1795-806
24. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO *et al*. (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohn Colitis 4: 28-62
25. Travis SPL, Stange EF, Lemann L *et al.* (2008) European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative colitis: current management. J Crohn Colitis 2: 24-62
26. Travis SP, Stange EF, Lemann M *et al.* (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 55(Suppl 1): i16-35
27. Van der Woude JC, Kolacek S, Dotan I *et al.* (2010) European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. J Crohn Colitis 4: 493-510
28. Hudson M, Flett G, Sinclair TS *et al.* (1997) Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. Int J Gynaecol Obstet 58: 229-37
29. 29 Cornish J, Tan E, Teare J *et al.* (2007) A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. Gut 56: 830
30. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J (2010) Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. Gut 59: 1363-8
31. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W *et al.* (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 362: 1383-95
32. Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ (2011) Early use of immunosuppressives ou TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. Gut 60: 1754-63
33. Treton X, Stefanescu C, Attar A, Alves A, Zappa M, Bouhnik Y (2007) Ileal stenosis. Gastroenterol Clin Biol 31: 387-92
34. Gutierrez A, Lee H, Sands BE (2006) Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 101: 2283-9
35. Maniatis V, Chryssikopoulos H, Roussakis A *et al*. (2000) Perforation of the alimentary tract: evaluation with computed tomography. Abdom Imaging 25: 373-9
36. Autenrieth DM, Baumgart DC (2012) Toxic megacolon. Inflamm Bowel Dis 18: 584-91
37. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C *et al*. (1996) Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut 38: 905-10
38. Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS (2011) Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Alim Pharm Ther 33: 428-41
39. Kandiel A, Lashner B (2006) Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 101: 2857-65

Polymyosites et dermatomyosites en urgence

22

I. MARIE

Points essentiels

- Les polymyosites (PM) et les dermatomyosites (DM) sont des maladies inflammatoires chroniques touchant essentiellement les muscles striés et la peau.
- Une connaissance des atteintes viscérales des PM/DM engageant le pronostic vital est essentielle. Il s'agit des complications : pulmonaires (pneumopathie interstitielle diffuse, hypoventilation alvéolaires par atteinte des muscles striés respiratoires et pneumonies d'inhalation dues à une atteinte de la musculature pharyngo-œsophagienne), œsophagiennes et cardiaques.
- Les infections constituent une complication grave des PM/DM, dont elles représentent l'une des premières causes de mortalité aboutissant au décès des patients dans 10 à 30 % des cas. Une grande variété de micro-organismes pyogènes et opportunistes (surtout *Pneumocystis jiroveci* et *Candida sp.*) peut être responsable d'infections au cours des PM/DM.
- Les corticoïdes (prednisone à la dose initiale de 1 mg/kg/jour) est le traitement de référence des PM/DM.
- Lorsque le pronostic vital est engagé par des atteintes viscérales (œsophagienne, pulmonaire) sévères, il a été proposé de débuter en urgence : 1) des bolus de méthylprednisolone ; 2) des immunoglobulines intraveineuses.

Introduction

C'est à Wagner dès 1863 que revient la première description clinique précise des polymyosites (PM) et des dermatomyosites (DM). De fait, il a rapporté les observations de deux patients présentant un tableau aigu de maladie « dégénérative » des muscles

I. Marie (✉), Département de médecine interne, CHU de Rouen, 76031 Rouen Cedex – isabelle.marie@chu-rouen.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

avec inflammation et œdème, responsable d'une impotence fonctionnelle sévère.

Ces deux affections, d'un grand polymorphisme clinique et évolutif, ont en commun une atteinte inflammatoire dysimmunitaire des muscles striés. Elles affectent classiquement l'adulte, débutant après la deuxième décennie de vie ; chez l'enfant, seule la DM est représentée, avec un pic de fréquence entre 5 et 14 ans. L'incidence annuelle cumulée des PM/DM est estimée entre 5 et 10 cas/million d'habitants [1-3].

Critères diagnostiques

L'identification de critères diagnostiques des PM/DM fiables est essentielle afin de permettre une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée chez ces patients. En 1975, Bohan et Peter [4, 5] ont établi des critères diagnostiques de PM/DM, qui demeurent les plus utilisés, *i.e. :*

– une faiblesse musculaire, proximale et symétrique, intéressant les muscles des ceintures scapulaire et pelvienne, les fléchisseurs du cou, avec ou sans atteinte pharyngée ;

– une élévation des enzymes musculaires sériques : créatine-phosphokinase (CPK) ;

– une triade à l'électromyogramme (EMG), se traduisant par des potentiels d'unités motrices polyphasiques courts et de faible amplitude, des potentiels de fibrillation et des décharges répétées à haute fréquence « pseudo-myotoniques » ;

– une histologie musculaire caractéristique associant des lésions à type de : nécrose des fibres, foyers de régénération des fibres, infiltrats inflammatoires mononucléés, périvasculaires et interstitiels ;

– une éruption cutanée, se manifestant par un érythème de la face, du tronc et des zones d'extension des membres.

La PM est certaine lorsqu'il existe les quatre premiers critères, et probable, lorsque trois de ces quatre premiers critères sont présents. La DM, quant à elle, comporte toujours le cinquième critère ; elle est certaine lorsqu'il existe trois autres critères associés, ou probable avec deux critères associés [4, 5].

Plus récemment, les progrès immunopathogéniques ont permis d'affiner les critères diagnostiques. Ainsi, une réunion de consensus américano-européen, à la demande de l'European Neuromuscular Centre (ENMC), a élaboré de nouveaux critères diagnostiques des PM/DM intégrant les données des outils désormais disponibles en pratique clinique, tels que l'immunologie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire (tableau I) [1]. L'accent doit

Tableau I – Critères diagnostiques des polymyosites et des dermatomyosites de l'ENMC [1].

I. Critères cliniques
Critères d'inclusion : a. Début généralement après 18 ans (post-puberté), qui peut survenir chez l'enfant dans la dermatomyosite et dans les myosites non spécifiques b. Caractéristiques du déficit moteur : bilatéral, symétrique, proximal > distal, fléchisseurs de nuque > extenseurs de nuque c. Rash caractéristique des dermatomyosites : éruption liliacée (± œdémateuse) des paupières supérieures, signe de la manucure, éruption érythématosquameuse de la face d'extension des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales, coudes, genoux, [papules et signe de Gottron), érythème des zones photosensibles. ***Critères d'exclusion :*** a. Déficit moteur évocateur de myosite à inclusions : déficit asymétrique et sélectif, touchant préférentiellement les muscles biceps, cubitaux antérieurs et fléchisseurs des doigts, quadriceps et tibiaux antérieurs b. Déficit des muscles oculomoteurs, dysarthrie isolée, atteinte préférentielle des extenseurs de nuque par rapport aux fléchisseurs de nuque c. Myopathie toxique, endocrinopathie (hypo- ou hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie), amylose, histoire familiale de dystrophie musculaire ou de neuropathie motrice proximale.
II. Élévation des enzymes musculaires (CPK)
III. Autres critères paracliniques
1) Électromyographie : **Critères d'inclusion :** • Abondance de l'activité de fibrillation de repos. Nombreux potentiels spontanés provenant des fibres musculaires isolées, potentiels de fibrillation, potentiels lents de dénervation, salves pseudo-myotoniques • Lors de la contraction volontaire : réduction de la durée ou de l'amplitude des potentiels d'unité motrice (PUMs), présence d'indentations sur les phases montantes et descendantes des PUMs. **Critères d'exclusion :** • Salves myotoniques suggérant une dystrophie myotonique ou une channelopathie • Analyse morphométrique montrant une augmentation de la durée ou de l'amplitude des PUMs • Diminution du recrutement des PUMs.

être mis sur le fait que dans cette classification, des critères d'exclusion ont été identifiés ; il s'agit de [1] :

– déficit moteur évocateur de myosite à inclusions : déficit asymétrique et sélectif, touchant préférentiellement les muscles biceps, cubitaux antérieurs et fléchisseurs des doigts, quadriceps et tibiaux antérieurs ;

– déficit des muscles oculomoteurs, dysarthrie isolée, atteinte préférentielle des extenseurs de nuque par rapport aux fléchisseurs de nuque ;

– myopathie toxique, endocrinopathie (hypo-/hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie), amylose, histoire familiale de dystrophie musculaire ou de neuropathie motrice proximale.

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques qui concourent à la survenue des PM/DM sont probablement plurifactoriels, associant des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux [1].
Au cours des PM, l'analyse histologique des biopsies musculaires est en faveur d'un phénomène de cytotoxicité directe des lymphocytes T CD8+ autoréactifs dirigés contre les fibres musculaires [1]. La première lésion anatomopathologique observée est la présence de lymphocytes T CD8+ autour de fibres musculaires d'allure initialement normale mais qui expriment de manière anormale les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité HLA de classe I. Au cours de la progression de la maladie, ces infiltrats inflammatoires détruisent focalement les fibres musculaires *via* des processus de tunnellisation centro-myocytaire avec libération de protéines lytiques (*e.g.* : perforine). La DM est déterminée par une microangiopathie à point de départ endothélial au niveau du derme et du muscle [1]. Les premières manifestations histologiques correspondent à des altérations endothéliales qui sont liées à l'activation du complément conduisant au dépôt du complexe d'attaque membranaire C5b-9. La principale conséquence des dépôts intravasculaires du complément est l'induction de phénomènes ischémiques qui se manifestent initialement par une atrophie des fibres musculaires périfasciculaires. Puis apparaissent des microthrombi, des infiltrats inflammatoires (constitués de lymphocytes B et CD4+) se situant essentiellement dans les régions périvasculaires, et des infarctus des fibres musculaires.

Aspects cliniques

Manifestations musculaires

Si le mode de début des PM/DM est le plus souvent brutal, pouvant être révélé par une rhabdomyolyse, il peut également être insidieux et chronique, le diagnostic étant alors porté plusieurs mois après l'apparition de la symptomatologie musculaire chez les patients.

Les myalgies sont observées dans 25 à 70 % des cas. Le déficit moteur s'observe chez environ 80 % des patients [6]. Il touche la musculature striée de façon bilatérale, symétrique et non sélective. Il s'agit d'un déficit de type myogène, prédominant sur les muscles proximaux, notamment les ceintures scapulaire et pelvienne, et les muscles cervicaux. L'intensité du déficit moteur est variable, pouvant confiner le patient au lit. Le degré de l'atteinte musculaire est mesuré par :

– l'échelle fonctionnelle proposée par Chérin *et al.* [7], qui permet d'évaluer précisément l'ensemble des masses musculaires concernées par les PM/DM en recherchant parallèlement des critères de gravité comme les troubles de la déglutition ;

– et le testing musculaire [8]. Lorsque l'atteinte musculaire touche les muscles paravertébraux, la tête peut être clouée au plan du lit. De plus, l'atteinte de la musculature paravertébrale lombaire peut aboutir à un tableau de camptocormie caractérisée par une cyphose lombaire liée à une insuffisance musculaire paravertébrale lombaire et impossibilité de verrouiller le rachis lombaire sur le bassin rendant la station érigée impossible sans l'aide d'un appui. Ce tableau clinique est, en règle générale, de mauvais pronostic avec une récupération musculaire médiocre.

D'autres territoires musculaires striés peuvent être touchés, *i.e.* :

– les muscles respiratoires, le diaphragme et les muscles intercostaux. Cette atteinte peut être à l'origine d'un syndrome restrictif donnant dans les formes sévères une respiration abdominale paradoxale ;

– les fibres musculaires striées du carrefour aéropharyngé sont touchées dans 25 à 30 % des cas. Cette atteinte peut se révéler par une dysphonie et des troubles de la déglutition et des fausses routes à l'origine de pneumopathie d'inhalation. Il s'agit d'un critère de gravité, conditionnant le pronostic vital des patients.

Manifestations cutanées

Elles sont caractéristiques des DM, et peuvent précéder l'apparition des symptômes musculaires. Deux types de lésions cutanées sont quasi pathognomoniques des DM :

– l'érythro-œdème photosensible liliacé des paupières « en lunettes ». L'érythème peut aussi intéresser la face d'extension des mains (en regard des tendons extenseurs) ou la sertissure des ongles donnant un aspect tout aussi évocateur (signe de la manucure) (fig. 1) ;

– les papules de Gottron, qui touchent la face dorsale des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales et distales (fig. 1).



Fig. 1 – Atteintes cutanées de dermatomyosite : papules de Gottron (en regard de la face dorsale des articulations des mains) et érythème touchant la sertissure des ongles (signe de la manucure).

D'autres lésions cutanées ont été rapportées dans les DM. Il s'agit surtout de la calcinose sous-cutanée, qui est déterminée par des calcifications sous-cutanées très invalidantes lorsqu'elles sont diffuses ou siègent en zones périarticulaires voire intra-articulaires.

Manifestations articulaires

– Les atteintes articulaires sont observées chez 15 % à 50 % des patients [6, 8]. Elles sont caractérisées par des arthralgies et/ou des arthrites non érosives plutôt distales, intéressant les mains et les poignets [6, 8, 9].

Manifestations pulmonaires

Les manifestations pulmonaires sont représentées par : l'hypoventilation alvéolaire, les pneumopathies d'inhalation et la pneumopathie interstitielle diffuse.

Hypoventilation alvéolaire

L'hypoventilation alvéolaire est notée dans 4 à 8 % des PM/DM [6, 10] ; elle est secondaire à une atteinte des muscles respiratoires (paralysie diaphragmatique, déficit des muscles intercostaux et respiratoires accessoires). Elle constitue un facteur de gravité des

PM/DM. En effet, elle peut aboutir à une insuffisance ventilatoire sévère d'origine restrictive (par faiblesse des muscles respiratoires) nécessitant une prise en charge en réanimation pour mise en place d'une ventilation assistée. Ainsi, son dépistage précoce est crucial lors du bilan initial et du suivi de ces patients.

Pneumopathies d'inhalation

Les pneumopathies d'inhalation, secondaires à une atteinte de la musculature pharyngo-œsophagienne, sont observées dans 10 à 20 % des cas et représentent l'une des premières causes de mortalité au cours des PM/DM [6, 10, 11]. De fait, elles doivent être recherchées systématiquement dès l'apparition des premiers troubles de la déglutition.

Pneumopathie interstitielle diffuse

La prévalence de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est variable, évaluée entre 5 et 64 % selon les méthodes de détection employées [12]. Elle peut être inaugurale de la maladie, précédant de plusieurs mois voire années la survenue des manifestations musculaires ou cutanées, ou être découverte de manière concomitante ou lors du suivi évolutif.

La symptomatologie pulmonaire peut s'installer insidieusement en quelques mois ou brutalement en quelques semaines, s'aggravant inexorablement pour aboutir au décès. Les signes cliniques d'appel sont non spécifiques, tels que :

– une dyspnée survenant à l'effort avant d'être permanente dans les formes évoluées ;
– une toux, généralement sèche et persistante ;
– des râles crépitants prédominant aux bases ;
– des signes d'insuffisance ventriculaire droite en cas d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire ;
– un hippocratisme digital, rare.

La radiographie thoracique peut montrer aux stades tardifs de PID un syndrome interstitiel de type réticulo-nodulaire ou alvéolo-interstitiel, bilatéral, localisé ou diffus, intéressant préférentiellement les deux tiers inférieurs des champs pulmonaires. Toutefois, cet examen reste strictement normal ou d'interprétation difficile en cas de PID débutante. En effet, la tomodensitométrie thoracique haute résolution et les explorations fonctionnelles respiratoires sont les examens de choix pour le dépistage systématique de la PID lors du diagnostic des PM/DM.

Le scanner thoracique haute résolution permet la reconnaissance d'anomalies souvent bilatérales et situées aux bases telles que :

– des opacités linéaires, le plus souvent septales, ou réticulaires en bandes ;
– des zones de condensation ;
– des hyperdensités en verre dépoli ;

– des lésions en « rayon de miel » ;
– et des bronchectasies consécutives aux dilatations passives des bronches par traction mécanique secondaire à la fibrose.

L'analyse des lésions à la TDM thoracique permet d'apprécier la nature des lésions histologiques de la PID [12] :
– les lésions de condensation et les opacités linéaires traduisant une pneumopathie organisée chronique (COP) ;
– les hyperdensités en verre dépoli, les opacités linéaires et/ou réticulaires associées à des bronchectasies seraient évocatrices de pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP) ;
– les lésions en rayon de miel, avec présence de bronchectasies, de destruction/remaniements parenchymateux, d'hyperdensités en verre dépoli et d'opacités linéaires, correspondraient à une pneumopathie interstitielle commune (UIP) ;
– les zones de condensation parenchymateuses et les hyperdensités en verre dépoli, extensives et diffuses, seraient liées à des dommages alvéolaires diffus (DAD).

Ces quatre types histo-radiologiques peuvent être trouvés chez les patients présentant une PM/DM. Cependant, dans la majorité des cas, il s'agit de la NSIP [12].

Les explorations fonctionnelles respiratoires comportent les mesures des volumes pulmonaires, des débits expiratoires, de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et des gaz du sang. Elles objectivent un syndrome restrictif et une réduction de la DLCO d'intensité variable. Aux stades initiaux, la PID se révèle par une diminution isolée de la DLCO.

La PID reste une complication grave des PM/DM. Si la majorité des patients présente une évolution chronique de leur PID, certains développent un tableau clinique plus aigu et rapidement progressif pouvant conduire au décès de manière fulgurante [12]. La PID représente l'une des premières causes de mortalité des patients, avec des taux de décès par insuffisance respiratoire terminale variant de 10 à 66 % [12].

Plusieurs facteurs prédictifs d'une évolution rapidement défavorable de la PID ont été proposés chez les patients, tels que :
– le retard voire l'absence de traitement ; il est donc important de souligner l'intérêt du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique précoce des PID au cours des PM/DM ;
– l'existence d'un syndrome des anti-synthétases ;
– le type histologique de la PID ; le taux de survie semble supérieur chez les patients porteurs d'une COP que chez ceux ayant une NSIP/UIP ou des DAD ;
– le caractère cortico-résistant de la PID [12].

Manifestations digestives

L'atteinte digestive peut être au premier plan des manifestations viscérales des PM/DM, engendrant de sévères complications, telles que des états de dénutrition, voire une cachexie [6, 13-15].

L'atteinte œsophagienne survient chez 15 à 60 % des patients [6, 13, 14]. Elle est provoquée par une atteinte des muscles striés œsophagiens liée à une inflammation et à un œdème, responsable d'un rétrécissement de la bouche œsophagienne par hypertrophie du sphincter supérieur de l'œsophage, pouvant entraîner une achalasie. Les signes d'appel d'une atteinte œsophagienne sont surtout représentés par des troubles de la déglutition aux solides et aux liquides, à l'origine de fausses routes et de pneumopathies. Parfois, l'atteinte de l'œsophage est telle qu'une alimentation orale est complètement impossible, justifiant le recours à une alimentation entérale voire parentérale. Les autres complications sont les œsophagites infectieuses liées à *Candida albicans* ou virales. Les examens complémentaires qui permettent d'objectiver l'atteinte œsophagienne sont la manométrie et l'endoscopie digestive haute. La manométrie œsophagienne peut déceler [13-15] : des troubles du péristaltisme du tiers supérieur du corps œsophagien, à type d'hypo-/apéristaltisme, avec une hypertonie du sphincter supérieur de l'œsophage (en rapport avec l'œdème lié à l'inflammation musculaire). La gastroscopie est réalisée lorsque sont suspectées des complications (*e.g.* : œsophagite infectieuse) ; elle permet également d'éliminer d'autres causes de dysphagie (*i.e.* : cancer). L'atteinte œsophagienne est considérée comme un facteur de mauvais pronostic au cours des PM/DM [6, 13-15].

L'atteinte gastro-intestinale est plus rare au cours des PM/DM. Elle peut cependant entraîner des complications sévères comme [13, 16] :

- des hémorragies/perforations gastro-intestinales liées à une vasculopathie ischémique au cours des DM ;
- une pseudo-obstruction intestinale chronique ;
- une pneumatose kystique intestinale.

Atteinte cardiaque

La fréquence de l'atteinte cardiaque varie au cours des PM/DM (6 à 75 %) en fonction des outils employés pour son diagnostic (électrocardiogramme, échocardiographie, Holter ECG, IRM myocardique). Différents types de lésions ont été décrits, comme [17, 18] :

- une insuffisance cardiaque liée à une myocardite et/ou une myopéricardite ;
- des troubles de la conduction (bloc auriculoventriculaire), troubles du rythme ;
- des lésions ischémiques par vascularite coronarienne.

Sa présence est associée à une mortalité dans 10 à 20 % des cas. Le caractère volontiers silencieux et potentiellement

grave (risque de mort subite) de l'atteinte cardiaque au cours des PM/DM justifie des explorations systématiques (électrocardiogramme et échographie-Doppler cardiaque) [17, 18]. L'IRM cardiaque peut apporter une aide diagnostique en objectivant des myocardites inflammatoires chez les patients symptomatiques [18].

Complications infectieuses

Les infections constituent une complication grave des PM/DM, dont elles représentent l'une des premières causes de mortalité aboutissant au décès des patients dans 10 à 30 % des cas [11].

Une grande variété de micro-organismes pyogènes peut être responsable d'infections au cours des PM/DM. Les bactéries, habituellement mentionnées, sont les streptocoques, les staphylocoques dorés et les entérobactéries. Les PM/DM se compliquent fréquemment de surinfections à pyogènes siégeant préférentiellement au niveau des sites inflammatoires ; les principales infections à pyogènes sont, par conséquent, les pneumopathies d'inhalation et les surinfections de calcinoses sous-cutanées [11]. Des infections opportunistes bactériennes, fungiques, parasitaires et virales ont aussi été décrites chez 11 à 21 % des patients (tableaux II et III). Les mycobactéries, *Pneumocystis jiroveci* et *Candida sp.* sont les micro-organismes pathogènes souvent incriminés [11].

Tableau II – Infections opportunistes bactériennes rapportées au cours des polymyosites et des dermatomyosites.

- Mycobactéries:
  - *Mycobacterium tuberculosis* +++
  - *Mycobacterium avium-intracellulare*
  - *Mycobacterium chelonae*
  - *Mycobacterium haemophilus*
  - *Mycobacterium kansasii*
  - *Mycobacterium marinum*
  - *Mycobacterium peregrinum*
- *Nocardia sp.*
- *Helicobacter heilmanii*

Ces infections sont favorisées par les caractéristiques propres des PM/DM : âge, troubles pharyngo-œsophagiens, hypoventilation alvéolaire, PID et lymphopénie [11]. La corticothérapie et les traitements immunosuppresseurs sont aussi des facteurs de risque d'infections au cours des PM/DM [11].

Tableau III – Infections opportunistes fungiques, parasitaires et virales décrites au cours des polymyosites et des dermatomyosites.

Infections fungiques
– *Pneumocystis jiroveci* +++
– *Candida sp* +++
– *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*
– Blastomycose
– *Cladophialophera bantania*
– *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus laurentii*
– *Geotrichum capitum*
– *Histoplasma capsulatum*
– *Scedosporium apiospermum*
Infections parasitaires
– *Leishmania major*
Infections virales
– Herpes simplex +++
– Herpes zoster +++
– Cytomégalovirus
– Virus des hépatites
– Virus Herpes humain 8 (HHV 8)

Manifestations tumorales associées

L'ensemble des travaux actuels s'accorde pour souligner que le risque de cancer est nettement majoré au cours des DM, et à un moindre niveau au cours des PM [19-21]. Dans l'étude de Hill *et al.* [20], le risque relatif était de 3 pour les DM et de 1,3 pour les PM. De même, Buchbinber *et al.* [19] ont signalé que le risque relatif de développer un cancer était de 2 pour les PM et de 6,2 pour les DM.

L'association DM et cancer est plus fréquente après 40 ans, et notamment après 65 ans [22, 23]. Tous les types de cancers ont été décrits chez les patients, mais certaines localisations méritent une attention particulière. Chez la femme, les cancers mammaires, utérins et ovariens sont prédominants ; chez l'homme, les cancers bronchiques, prostatiques et digestives sont les plus fréquents [20, 22]. Dans tous les cas, la présence d'un cancer au cours de l'évolution d'une myosite est un élément péjoratif majeur [6].

Il n'existe pas de consensus concernant le bilan à réaliser pour rechercher un cancer occulte au cours des PM/DM. Il comprend au minimum un interrogatoire et un examen physique complet, un bilan biologique standard, une radiographie thoracique, une échographie abdominale et des examens morphologiques en fonction des signes d'appel clinique. D'autres équipes ont proposé, de façon non validée, la réalisation systématique d'une tomodensitométrie

thoraco-abdomino-pelvienne, d'endoscopies digestives et bronchiques, d'un examen ORL, d'une mammographie et d'une biopsie médullaire, voire d'un PET-scan.

Examens complémentaires

Enzymes musculaires

Les CPK sont élevées dans 75 à 85 % des PM/DM. Ainsi, des CPK normales n'écartent pas le diagnostic de PM/DM. Le dosage des CPK sériques a surtout un intérêt comme critère d'efficacité thérapeutique, lorsque leur taux était élevé initialement.

Immunologie

Il faut distinguer : 1) les autoanticorps spécifiques des myosites ; et 2) les autoanticorps parfois associés aux myosites (anti-PmScl, anti-Ku) mais que l'on peut observer aussi dans d'autres maladies auto-immunes. Les autoanticorps spécifiques des myosites sont associés à un phénotype clinique particulier des PM/DM ; il s'agit principalement :

– des anticorps-tRNA antisynthétases : anticorps anti-Jo1 (60-80 %), anti-PL7 (10-15 %) et anti-PL12 (5-10 %). Le syndrome des anti-synthétases constitue une entité clinico-biologique associant : 1) une PM/DM ; et 2) des signes cliniques, *i.e.* : phénomène de Raynaud, « mains de mécaniciens » (hyperkératose desquamante et fissuraire située à la face latérale et à la pulpe des doigts), arthrites, et PID (50-100 % des cas) [8, 9] ;

– des anticorps anti-SRP, décrits chez 5 % des patients porteurs de PM caractérisées par une atteinte musculaire nécrosante sévère (avec atteinte multiviscérale), résistante au traitement et rapidement progressive [24] ;

– des anticorps anti-Mi-2, identifiés dans 5 à 10 % des DM ; ces formes ont globalement un bon pronostic ;

– des anticorps anti-p155/140, détectés au cours des DM. Ils sont associés à un sur-risque majeur de cancer (× par 27) chez ces patients [25].

Électromyogramme

Il permet de dépister des anomalies évocatrices dans les territoires cliniquement atteints en faveur du caractère myogène

du déficit [1]. En outre, il recherche la négativité de signes, qui constituent des critères diagnostiques d'exclusion des PM/DM (tableau I).

IRM musculaire

L'IRM musculaire des cuisses peut permettre un gain diagnostique au cours des PM/DM en orientant le site de la biopsie musculaire. Les séquences pondérées T2 révèlent une inflammation en rapport avec de l'œdème, intéressant préférentiellement les muscles proximaux de manière symétrique, sous la forme de lésions focales ou diffuses [1].

Biopsie musculaire

Examen indispensable au diagnostic de PM/DM, elle peut toutefois être normale dans 25 % des cas en raison de l'atteinte musculaire focale ; ainsi, la négativité d'un examen histologique ne doit pas faire écarter le diagnostic de PM/DM [1]. Dans tous les cas, l'anatomopathologie analyse les secteurs vasculaires et interstitiels et les fibres musculaires [1].
Au cours des DM, les lésions vasculaires sont déterminées par une réduction capillaire, des thromboses vasculaires et des dépôts intracapillaires/artériolaires de complexe d'attaque membranaire du complément (C5b-9) [1]. L'analyse du secteur interstitiel montre des infiltrats périvasculaires et périmysiaux constitués de lymphocytes T CD4+ et B. Les lésions des fibres musculaires sont la conséquence directe des lésions vasculaires, associant une atrophie périfasciculaire et une nécrose des fibres musculaires. Au cours des PM, les lésions vasculaires sont absentes. L'examen histologique décèle typiquement des infiltrats inflammatoires endomysiaux composés de lymphocytes T CD8+ ainsi qu'une nécrose des fibres musculaires. L'expression membranaire des molécules du HLA de classe I est diffuse au niveau des fibres musculaires [1].

Traitement (tableau IV)

Corticothérapie

Les corticoïdes constituent le traitement de première ligne des PM/DM. La corticothérapie par prednisone à la dose initiale de 1 mg/kg/jour est recommandée par la majorité des équipes [2, 3].

Tableau IV – Traitement des polymyosites et des dermatomyosites.

Indications spécifiques des traitements	
Traitements médicamenteux immédiats	
– Prednisone (dose initiale d'1 mg/kg/j)	- traitement de référence
– Bolus de méthylprednisolone	- si atteintes viscérales sévères engageant le pronostic vital
– IvIG* (2 g/kg/mois)	- si atteintes viscérales sévères engageant le pronostic vital
Traitements médicamenteux différés	
– MTX*	– myosite cortico-résistante
– AZA*	– myosite cortico-résistante
– IvIG* (2 g/kg/mois)	– myosite résistante à MTX*/AZA* ou contre-indication à MTX*/AZA*
– Ciclosporine	– myosite résistante à MTX*/AZA* et IvIG*
– Cyclophosphamide	– pneumopathies interstitielle diffuse corticorésistante
– Mycophénolate mofétil	– myosite résistante à MTX*/AZA* et IvIG*
– Rituximab	– myosite résistante à MTX*/AZA* et IvIG*
– Échanges plasmatiques	– myosite à anticorps anti-SRP résistante à MTX*/AZA* et IvIG* en association avec rituximab
Autres traitements immédiats	
– Ventilation assistée	– atteintes pulmonaires graves (hypoventilation alvéolaire, PID*…)
– Nutrition entérale/parentérale	– atteinte œsophagienne sévère (dysphagie/aphagie, troubles de déglutition)

*AZA : azathioprine ; IvIG : immunoglobulines intraveineuses ; MTX : méthotrexate ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

Les bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse (à raison d'1 g/kg/j pendant 3 jours et ensuite relayés par le schéma oral de la prednisone) pourraient être utiles chez les patients présentant une forme sévère de PM/DM associée à des atteintes viscérales graves [exemples : myocardite, atteinte œsophagienne) [2, 3].

Traitements immunosuppresseurs de première ligne

La décision de prescrire un traitement immunosuppresseur est basée sur : 1) une inefficacité de la prednisone à dose appropriée pendant au moins 2 mois, et 2) l'apparition de graves effets secondaires liés aux corticoïdes. Les deux principaux immunosuppresseurs utilisés dans les PM/DM corticorésistantes sont le méthotrexate et l'azathioprine.

Le méthotrexate (par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire) est utilisé à une dose de 15-25 mg par semaine [2, 3]. La posologie préconisée d'azathioprine est de 2 mg/kg/jour [2, 3]. Si le méthotrexate et l'azathioprine ont une efficacité similaire dans les PM/DM, le méthotrexate aurait l'avantage d'agir plus rapidement, permettant l'amélioration de la force musculaire 6 à 8 semaines après l'initiation de ce traitement [2, 3].

Traitements immunosuppresseurs de seconde ligne

Immunoglobulines intraveineuses

Le traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est recommandé chez les patients présentant une PM/DM réfractaire à la corticothérapie, au méthotrexate et/ou à l'azathioprine [2, 3]. La posologie habituelle des IgIV est de 1 g/kg/jour pendant 2 jours/mois. Un traitement par IgIV est également institué chez les patients qui ne peuvent pas poursuivre les traitements immunosuppresseurs en raison de leurs effets indésirables ou de contre-indications [2, 3]. Récemment, il a été proposé d'employer les IgIV lorsque le pronostic vital est engagé par des atteintes viscérales (œsophagienne, pulmonaire) sévères. Dans une étude rétrospective, 73 patients présentant une atteinte œsophagienne réfractaire à la corticothérapie ont reçu un traitement par IgIV (2 g/kg mensuel) ; 25 de ces patients avaient une dysphagie/aphagie nécessitant une alimentation entérale et 33 patients présentaient une pneumonie d'aspiration liée à l'atteinte œsophagienne [15]. 82,2 % de ces patients traités par IgIV ont eu une disparition rapide des signes cliniques œsophagiens [15]. Ces données montrent que chez les patients ayant des manifestations œsophagiennes sévères, l'association corticoïdes à forte dose et IgIV pourrait être proposée comme traitement de première ligne [2, 3].

Traitements immunosuppresseurs et biothérapies

– *Cyclophosphamide* : son utilisation (par voie intraveineuse en bolus mensuel) devrait être limitée aux patients atteints de PID [2, 3].

– *Ciclosporine* : Elle devrait être réservée aux patients qui n'ont pas répondu à la corticothérapie, aux immunosuppresseurs/IgIV. De fait, elle est toxique pour les reins, le foie et la moelle osseuse, et la créatininémie doit donc être étroitement surveillée [2, 3].

– *Mycophénolate mofétil* : Il a été utilisé ponctuellement (2 à 3 g par jour *per os*), permettant une amélioration de la force musculaire et de la PID [2, 3].

– *Rituximab :* Il semble être efficace au cours des PM/DM réfractaires aux autres traitements [2, 3, 26]. Néanmoins, il n'existe pas de consensus concernant le protocole thérapeutique optimal du rituximab chez ces patients : 1) 375 mg/m^2/semaine pendant 4 semaines ; ou 2) 1 g aux jours 0 et 15. La survenue des infections opportunistes [surtout la leucoencéphalopathie multifocale progressive) devrait conduire à évaluer le déficit immunitaire secondaire au traitement chez ces patients [2, 3, 26, 27].
– *Anti-TNFα :* Ils ne sont pas recommandés dans cette indication. En effet, des aggravations de la myosite sous anti-TNFα ont été mentionnées associées à de graves complications infectieuses [2, 3, 28].
– *Échanges plasmatiques* : Ils sont utilisés dans certaines maladies auto-immunes réfractaires, afin d'éliminer les autoanticorps circulants et les complexes immuns. Dans une étude randomisée, en double aveugle, les échanges plasmatiques n'étaient pas efficaces chez des patients présentant une myosite réfractaire [29]. Dans l'ensemble, une telle thérapie n'est pas licite chez les patients porteurs d'une PM/DM, hormis dans le sous-groupe ayant une myosite sévère à anticorps anti-SRP [3].

Autres traitements non médicamenteux

En raison du risque infectieux élevé au cours des PM/DM, la vaccination (antipneumococcique, antigrippale) devrait être proposée aux patients traités de manière prolongée par agents immunosuppresseurs [11]. Par ailleurs, la survenue de troubles de déglutition impose l'arrêt de l'alimentation par voie orale et le recours à une alimentation entérale ou parentérale associée à une surveillance en milieu réanimatoire. La prévention des pneumopathies d'inhalation est indispensable dans la prise en charge de ces patients [2, 3].
Dès la phase initiale, la kinésithérapie passive doit être initiée. Celle-ci peut devenir active dès que la phase douloureuse est passée et lorsque le taux de CPK est en voie de normalisation [2, 3, 30]. Un programme d'exercices musculaires peut être alors confié au patient pour accélérer le retour à la normale de la force musculaire [2, 3, 30].

Références

1. Cherin P, Marie I (2005) Les nouveaux critères diagnostiques et d'évaluation des polymyosites et dermatomyosites. Rev Med Interne 26: 361-7
2. Marie I (2011) Therapy of polymyositis and dermatomyositis. Presse Med 40: e257-70
3. Marie I, Mouthon L (2011) Therapy of polymyositis and dermatomyositis. Autoimmun Rev 11: 6-13

4. Bohan A, Peter JB (1975) Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 292: 403-7
5. Bohan A, Peter JB (1975) Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 292: 344-7
6. Marie I, Hachulla E, Hatron PY *et al.* (2001) Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. J Rheumatol 28: 2230-7
7. Cherin P, Herson S, Wechsler B *et al.* (1991) Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. Am J Med 91: 162-8
8. Marie I, Hatron PY, Dominique S *et al.* (2012) Short-term and long-term outcome of anti-Jo1-positive patients with anti-Ro52 antibody. Semin Arthritis Rheum 41: 890-9
9. Marie I, Josse S, Decaux O *et al.* (2012) Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. Autoimmun Rev 11: 739-45
10. Marie I, Hatron PY, Hachulla E *et al.* (1998) Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. J Rheumatol 25: 1336-43
11. Marie I, Ménard JF, Hachulla E *et al.* (2011) Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. Semin Arthritis Rheum 41: 48-60
12. Marie I, Hatron PY, Dominique S *et al.* (2011) Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. Arthritis Rheum 63: 3439-47
13. Marie I (2012) Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. Curr Rheumatol Rep 14: 275-85
14. Marie I, Hachulla E, Levesque H *et al.* (1999) Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 26: 2706-9
15. Marie I, Menard JF, Hatron PY *et al.* (2010) Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 62: 1748-55
16. Marie I, Kerleau JM, Ducrotte P *et al.* (2001) Intravenous immunoglobulins and octreotide as treatment of intestinal pseudo-obstruction revealing a recurrence of polymyositis. Rheumatology (Oxford) 40: 1072-3
17. Lundberg IE (2006) The heart in dermatomyositis and polymyositis. Rheumatology (Oxford) 45 (Suppl 4): 18-21
18. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG *et al.* (2006) Noninvasive imaging in myocarditis. J Am Coll Cardiol 48: 2085-93
19. Buchbinder R, Jolley D, Wyatt M (2001) Population based intervention to change back pain beliefs and disability: three part evaluation. Br Med J 322: 1516-20
20. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B *et al.* (2001) Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 357: 96-100
21. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O *et al.* (1992) Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med 326: 363-7
22. Marie I, Hatron PY, Levesque H *et al.* (1999) Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. Medicine (Baltimore) 78: 139-47
23. Marie I, Guillevin L, Menard JF *et al.* (2012) Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis. Autoimmun Rev 11: 615-20

24. Benveniste O, Drouot L, Jouen F *et al.* (2011) Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. Arthritis Rheum 63: 1961-71
25. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A *et al.* (2012) Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 64: 523-32
26. Marie I, Dominique S, Janvresse A *et al.* (2012) Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. Respir Med 106: 581-7
27. Marie I, Guegan-Massardier E, Levesque H (2011) Progressive multifocal leukoencephalopathy in refractory polymyositis treated with rituximab. Eur J Intern Med 22: e13-4
28. Marie I, Heliot P, Roussel F *et al.* (2005) Fatal Mycobacterium peregrinum pneumonia in refractory polymyositis treated with infliximab. Rheumatology (Oxford) 44: 1201-2
29. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME *et al.* (1992) Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 326: 1380-4
30. Harris-Love MO (2005) Safety and efficacy of submaximal eccentric strength training for a subject with polymyositis. Arthritis Rheum 53: 471-4

Maladies à éosinophiles en médecine d'urgence

23

J.-E. KAHN, G. LEFEVRE ET F. ACKERMANN

Points essentiels

- Toute hyperéosinophilie (HE) (> 1 500/mm^3) peut être responsable de lésions viscérales propres aux polynucléaires éosinophiles (PNE), et ce quelle qu'en soit la cause.
- Les principaux tissus cibles des PNE sont le cœur, les poumons, la peau, le tube digestif et le système nerveux.
- En situation d'urgence, le dépistage d'une atteinte cardiaque, indolente ou non, est indispensable (troponine, ECG) complétée par une échocardiographie en cas d'anomalie.
- Les pathologies fréquemment responsables de manifestations aiguës, graves et d'évolution rapide nécessitant une prise en charge urgente sont le syndrome de Churg-Strauss, les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse et les pneumonies à éosinophiles.
- En plus du traitement étiologique, toute atteinte d'organe directement liée aux PNE et menaçant le pronostic vital (cardiaque, respiratoire) ou fonctionnelle (neurologique) fera discuter l'introduction d'une corticothérapie en urgence.

Introduction

Les hyperéosinophilies (HE) ont longtemps été considérées, à tort, comme un signe biologique mineur, et malheureusement trop souvent attribuées à tort une « allergie » ou une atopie. Deux notions capitales à connaître guideront la réflexion et la prise en charge d'un patient avec HE, que ce soit en situation aiguë d'urgence ou non. La première est la possibilité de lésions viscérales

J.-E. Kahn[1, 2] (✉), G. Lefevre[2] et F. Ackermann[3] – 1. Service de médecine interne, Hôpital Foch, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 92151 Suresnes – 2. Laboratoire d'immunologie, Réseau Eosinophile, CHRU de Lille, 59045 Lille Cedex – 3. Service de médecine interne, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 75015 Paris – e-mail : je.kahn@hopital-foch.org

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

directement liées aux polynucléaires éosinophiles (PNE), susceptibles de menacer le pronostic vital, et ce de manière totalement indépendante de la cause. La deuxième concerne bien entendu la nécessité d'un bilan étiologique devant toute HE.

Cytotoxicité des PNE

Le PNE est une cellule caractérisée par son noyau bilobé mais surtout par l'affinité tinctoriale de ses granules cytoplasmiques pour un colorant acides telle l'éosine, qui provoque leur coloration rouge-orangé (fig. 1). Ces granules cytoplasmiques constituent un des éléments majeurs de la dangerosité des PNE. Ils contiennent notamment quatre protéines cationiques (*Major Basic Protein*, *Eosinophil Peroxydase*, *Eosinophil Cationic Protein* et *Eosinophil Derived Neurotoxin*), qui assurent en grande partie l'effet cytotoxique des PNE lorsque ces derniers sont activés et capables de sécréter les granules dans le milieu interstitiel. Ces protéines peuvent altérer ou détruire de nombreux tissus, comme le derme, l'épithélium et les cellules musculaires lisses bronchiques, les cellules myocardiques [1, 2]. Plus généralement, les principales cibles tissulaires des PNE sont le cœur, le poumon (et les bronches), le tube digestif, la peau, et le système nerveux (centrale et/ou périphérique). À l'échelon cytopathologique, on signalera que les dégâts tissulaires peuvent être le fait d'une cytotoxicité cellulaire directe des protéines cationiques, mais aussi de phénomènes de vascularite ou de manifestation thrombo-emboliques liées aux propriétés proagrégantes propres aux PNE [3]. Dans une situation urgente, ces données pourront justifier une corticothérapie et des traitement antiagrégant et/ou anticoagulants efficaces.



Fig. 1 – Polynucléaire éosinophile (PNE), cellule au noyau bilobé, et possédant de nombreux granules cytoplasmiques (colorés en orangé) qui contiennent les protéines cationiques cytotoxiques des PNE.

On insistera sur un élément déterminant du pouvoir cytotoxique des PNE : leur migration tissulaire. En effet, c'est uniquement au sein des tissus que le PNE pourra s'activer, sécréter les granules et ainsi exercer ses fonctions cytotoxiques. En d'autres termes,

un PNE sanguin n'a théoriquement pas de dangerosité. De cette notion, découle l'absence de corrélation entre les niveaux d'éosinophilie sanguine et la gravité clinique (qui est directement liée à l'éosinophilie tissulaire). En effet, certaines situations cliniques associent une HE majeure, parfois supérieure à 100 000/mm^3, sans aucune éosinophilie tissulaire (et donc sans retentissement viscéral), alors que d'autres pathologies s'accompagnent d'une HE tissulaire massive, avec un chiffre normal ou modérément élevé de PNE circulants. C'est par exemple le cas de la pneumonie aiguë à éosinophiles, potentiellement responsable de détresse respiratoire aiguë (« poumons blanc aigu à éosinophiles ») pouvant conduire à la ventilation mécanique [4]. On notera donc que la dangerosité des éosinophiles est dépendante de plusieurs facteurs :

– l'existence d'une pathologie sous-jacente nécessaire à leur production excessive ;

– l'existence de facteurs tissulaires (production par les cellules épithéliales d'éotaxines, chimiokines spécifiques des PNE), et/ou de facteurs propres aux PNE (expression de molécules d'adhésion spécifiques guidant la migration vers tel ou tel tissu) susceptibles d'influer sur leur capacité de domiciliation tissulaire ;

– la présence au sein des tissus de facteurs d'activation capable de promouvoir la dégranulation des PNE.

Les PNE : prédictifs d'un diagnostic précoce de pathologies potentiellement graves

Indépendamment de leurs propriétés cytotoxiques qui font toute la dangerosité des PNE, on rappellera que la découverte d'une HE, symptomatique ou non, imposera une enquête étiologique spécifique. L'HE peut être un signe révélateur et un guide précieux pour l'enquête diagnostique, lorsque les symptômes associés sont pauvres ou peu évocateurs. Le plus souvent, l'anamnèse et les premiers examens cliniques et paracliniques suffisent à définir la cause (causes médicamenteuses, parasitaires, ou tumorales notamment). Malheureusement, ce signe biologique capital a été trop souvent oublié, avec des conséquences cliniques parfois dramatiques. On prendra pour exemple l'HE à 1 200/mm^3 d'un homme jeune se plaignant d'asthénie et d'un prurit, qui permettra un diagnostic précoce de maladie de Hodgkin, mais aussi la présence d'une HE à 3 200/mm^3 chez une patiente se présentant aux urgences pour une crise d'asthme, dont l'hospitalisation permettre le diagnostic de syndrome de Churg-Strauss. Ces deux situations illustrent le fait qu'une *HE ne doit jamais être négligée, même lorsqu'elle est pauci-symptomatique,* et qu'il ne faut jamais retenir le diagnostic de manifestations d'« allergie » devant une HE supérieure à 1 000/mm^3, même devant une symptomatologie cutanée ou bronchique.

Attitude en urgence

La première condition d'une bonne prise en charge reste l'identification de l'HE. Malheureusement, ca n'est souvent que trop tardivement que l'HE est identifiée soit en l'absence de formule sanguine rendue par le laboratoire d'Urgences la nuit, soit parce que le clinicien ne sera alerté que par l'hyperleucocytose sans se préoccuper de la répartition leucocytaire. On rappellera que la plupart des automates de laboratoires actuellement disponibles peuvent fournir une formule leucocytaire, même si celle ci n'est pas validée par l'hématologiste de garde. Ainsi, il est toujours possible (et même indispensable) d'obtenir une formule lorsqu'une hyperleucocytose est identifiée, préalable indispensable à la prise en charge d'une pathologie à éosinophiles.

Comme nous l'avons vu, toute HE, quel qu'en soit le chiffre, doit faire l'objet d'une prise en charge dont l'objectif sera double : déterminer l'étiologie et rechercher un éventuel retentissement viscéral redevable d'une thérapeutique urgente. Dans le cadre de la médecine d'urgences, c'est souvent le deuxième aspect qui primera : Y a-t-il une atteinte cardiaque, respiratoire ou neurologique ? Y a-t-il des manifestations thrombo-emboliques ? Quelle est l'urgence d'une corticothérapie ? Telles sont les principales questions auxquelles sera confronté le clinicien. La démarche étiologique, souvent longue, par étape, fait appel à des examens biologiques parfois complexes (sérologies, bilan immunologiques, examens parasitologiques). Elle sera le plus souvent du ressort du spécialiste en médecine interne, hématologie ou parasitologie.

Dépister les complications urgentes d'une hyperéosinophilie

Les modalités d'expression de la toxicité tissulaire des éosinophiles sont extrêmement variables. S'il s'agit dans la majorité des cas de pathologies chroniques à éosinophiles, plus fréquemment rencontrées en médecine ambulatoire, certaines maladies à éosinophiles peuvent avoir une expression très brutale et grave, du fait des possibilités d'infiltration tissulaire et de dégranulation massive des PNE, mais aussi à cause de lésions ischémiques par vascularite ou par mécanismes thrombo-emboliques.

Comme nous l'avons vu, les organes les plus fréquemment touchés sont le cœur, les poumons, le système nerveux, la peau, le tube digestif et les vaisseaux. Nous détaillerons, pour chacun, la présentation clinique en insistant sur les présentations cliniques devant alerter le clinicien en urgence.

Atteintes cardiaques

Nous avons vu que les HE parasitaires, médicamenteuses ou encore tumorales sont susceptibles d'induire des pathologies d'organes propres à l'infiltration éosinophile, en plus des manifestations liées à la maladie causale. L'exemple caricatural en est celui de la fibrose endomyocardique, manifestation cardiaque la plus grave des maladies à éosinophiles et complication « emblématique » des syndromes hyperéosinophiliques (SHE). La description princeps (endocardite fibroblastique de Löffler) concernait en effet des patients ayant des helminthiases chroniques (et non pas un SHE), et cette cardiopathie peut compliquer l'HE des hémopathies lymphoïdes ou les HE médicamenteuses [5-8].

Les manifestations cardiaques des pathologies à éosinophilies évoluent habituellement en trois phases, chacune potentiellement responsable de manifestations aiguës pouvant menacer le pronostic vital [7] :

– Initialement, il s'agit d'une myocardite à PNE, parfois silencieuse (simple élévation de troponine), mais peut menacer le pronostic vital lors d'une dysfonction ventriculaire gauche (VG) majeur ou de troubles de conduction. Cette présentation est plus fréquemment observée au cours des syndromes de Churg-Strauss, des éosinophilies par hypersensibilité médicamenteuse notamment. La myocardite à éosinophile est une urgence thérapeutique, surtout en cas d'insuffisance VG.

– Dans un 2e temps, la libération dans les régions endocardiques de protéines cationiques aux propriétés proagrégantes favorise le développement de thrombus sur l'endocarde du VG. Ces lésions thrombotiques ont un fort potentiel embolique. Ainsi, un accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire, avec hyperéosinophilie peut être la première manifestation grave rencontrée aux urgences d'une pathologie à éosinophiles.

– Plus rarement, surtout en cas de pathologie chronique, ces lésions thrombotiques endocardiques évoluent vers la fibrose endomyocardique à l'origine d'une cardiopathie restrictive parfois sévère, alors responsable d'une insuffisance cardiaque globale. En cas de fibrose localisée à proximité des valves, le tableau peut être celui d'une cardiopathie valvulaire pure à éosinophiles. Cette complication tardive se rencontre principalement dans les leucémies chroniques à PNE, les syndromes hyperéosinophiliques (définie par une HE chronique inexpliquée avec retentissement viscéral), mais aussi dans toute pathologie responsable d'HE prolongée.

Les examens utiles en urgence sont le dosage de troponine, dont l'élévation associée à une HE est fortement évocatrice d'une myocardite à éosinophiles. Dans ce contexte, une coronaropathie est souvent difficile à exclure, et une coronarographie est parfois envisagée selon la présentation clinique et les facteurs de risques

cardio-vasculaires. À la phase aiguë, l'ECG peut montrer des signes de myocardite, plus rarement un trouble de conduction. L'échocardiographie doit être réalisée rapidement (< 12 heures) pour évaluer la fraction d'éjection VG et rechercher des lésions thrombotiques intracavitaires ou endocardiques, et guider ainsi l'urgence thérapeutique. En dehors de l'urgence, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est probablement l'examen le plus performant, aussi bien pour le diagnostic de la myocardite que pour le dépistage de la fibrose endomyocardique.

Atteintes respiratoires

Les symptômes cliniques sont polymorphes et peu spécifiques. Il est en revanche important de préciser, pour le diagnostic étiologique, les compartiments pulmonaires atteints chez un patient présentant des problèmes respiratoires avec HE : atteinte bronchique prédominante (bronchospasme, avec ou sans bronchiectasies), atteinte parenchymateuse (pneumopathie interstitielle ou alvéolo-interstitielle), atteinte mixte, ou pleurésie à éosinophiles.
Les examens complémentaires utiles dans le cadre de l'urgence sont la radiographie pulmonaire, les gaz du sang et souvent le scanner thoracique (coupes fines) afin justement de préciser les mécanismes de la défaillance respiratoire (fig. 2). Ce dernier pourra justement préciser l'existence d'une atteinte bronchique (images bronchiolaires en nodules « branchés » ou bronchiectasies dans le cadre d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique, d'un syndrome de Widal), parenchymateuse (pneumopathie d'hypersensibilité, parasitaires, ou pneumopathies aiguës ou chroniques à PNE) ou mixte (principalement rencontrée dans le syndrome de Churg-Strauss). On souligne à cette étape l'utilité éventuelle de l'angioscanner afin d'écarter une embolie pulmonaire, complication potentielle des pathologies à éosinophiles.



Fig. 2 – Syndrome de Churg-Strauss, scanner thoracique : association d'images nodulaires de nature bronchiolaire (flèches blanches) et interstitielles sous-pleurales (flèches noires).

Deux situations caricaturales d'HE avec atteinte respiratoire menaçant le pronostic vital sont susceptibles d'être rencontrées en urgence : l'asthme aiguë grave associé au syndrome de Churg-Strauss, dont le bronchospasme nécessitera de toute façon une corticothérapie générale, et les pneumopathies aiguës ou chroniques à éosinophiles idiopathiques, responsables d'un syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte pouvant conduire à une hospitalisation en réanimation. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) sera souvent impossible dans ces circonstances, et seule la présence d'une HE sanguine pourra guider le clinicien vers ces hypothèses diagnostiques et justifier une corticothérapie en urgence. On rappellera que des « poumons blancs » avec HE ne sont pas forcement des « poumons éosinophiles » mais peuvent être liés à une cardiopathie éosinophile avec OAP cardiogénique.

Atteintes neurologiques

Il faut distinguer ici les atteintes neurologiques centrales des atteintes périphériques.

La constatation d'une mononeuropathie unique ou multiple, le plus souvent aiguë, associée à une HE, sera le plus secondaire à une vascularite (syndrome de Churg-Strauss, périartérite noueuse, ou granulomatose avec polyangéite de Wegener). Il faudra alors plus particulièrement rechercher une atteinte rénale (glomérulaire ou vasculaire), complication par ailleurs rare dans les autres maladies à éosinophiles. On insistera sur le fait que ces mononeuropathies peuvent d'être d'installation très aiguë, parfois d'évolution très rapide, pouvant conduire à une atteinte multitronculaire très sévère en quelques heures. Tout retard thérapeutique, parfois de quelques heures, peut être extrêmement préjudiciable pour la récupération fonctionnelle.

Les manifestations neurologiques centrales sont polymorphes. Il peut s'agir de déficits neurologiques focaux uniques ou multiples, secondaires à des embolies d'origine cardiaque, mais aussi à des thromboses *in situ* ou à des lésions de vascularites cérébrales. Les manifestations neurologiques non focales les plus fréquentes sont des céphalées, inhabituelles par leur intensité et leur persistance, des troubles mnésiques ou de l'humeur, un syndrome confusionnel. Les méningites à éosinophiles sont beaucoup plus rares, et le plus souvent d'origine parasitaire (*Angiostrongylus cantonensis* principalement, au retour du continent américain, toxocarose, bilharziose notamment) [9].

Autres manifestations d'organes liés aux éosinophiles

Les manifestations dermatologiques sont polymorphes : prurit, eczéma, éruptions maculo-papuleuses, nodules, ulcérations muqueuses buccales et/ou génitales. Certaines doivent particulièrement alerter en urgence :

– la présence d'un angiœdème avec hyperéosinophilie est une entité clinique particulière. Comme tout angiœdème, elle peut être responsable d'une obstruction laryngée et donc mortelle (voire chapitre spécifique de l'ouvrage). Ce tableau doit être différencié de l'œdème de Quincke dans lequel on ne retrouve habituellement pas d'HE. Surtout, ce tableau d'angiœdème avec HE ne doit pas être « banalisé », même s'il répond bien à la corticothérapie en urgences. En effet, il est souvent associé à une prolifération clonale circulante de lymphocyte T qui nécessitera une prise en charge spécifique en médecine interne.

– La présence d'un purpura avec HE alertera le clinicien sur la possibilité d'une vascularite, et donc de lésions neurologiques, rénales, ou cardiaques indolentes mais susceptibles d'apparaître dans les heures à venir.

– La présence d'une HE marquée avec une éruption cutanée, même modérée, nécessitera toujours des investigations complémentaires : soit à la recherche de complications rénales, hépatiques, cardiaque, d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse si le contexte est évocateur ; soit pour un bilan étiologique différé en l'absence de prise médicamenteuse.

Les manifestations digestives se résument le plus souvent à des douleurs abdominales, une diarrhée, ou une ascite. Dans ce contexte, les urgences sont rares, mais il est souvent nécessaire d'hospitaliser les patients afin de réaliser en urgence les endoscopies digestives qui prouveront l'infiltrat tissulaire à PNE, étape indispensable pour le diagnostic de certitude. Les pathologies parasitaires et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont les étiologies principales des HE digestives.

Enfin, on rappellera la fréquence des manifestations emboliques, mais aussi thrombotiques artérielles ou veineuses au cours des pathologies à PNE (Budd-Chiari, thrombose porte, thrombophlébite superficielles ou profondes des membres inférieurs, embolie pulmonaire).

Examens nécessaires en urgence

L'examen indispensable reste bien entendu la formule leucocytaire, dont on rappelle qu'elle doit systématiquement être demandée en cas d'hyperleucocytose. Il faut se méfier des formules rendues par les automates, qui peuvent surestimer le chiffre de lymphocytes (certains PNE dégranulés peuvent être assimilés à des lymphocytes).

La problématique souvent posée en urgence est l'inquiétude soulevée par une HE massive, parfois plus de 10 000 ou 50 000/mm^3. Ce chiffre a une importance évidente dans le diagnostic étiologique. En effet, nous avons vu que l'atopie (eczéma, asthme, rhinite) ne donnait en règle générale jamais d'HE > 1 000 à 1 500/mm^3. C'est aussi vrai de l'insuffisance surrénale lente, et des parasitoses sans cycle tissulaire (oxyure, tænia, gale, hydatidose). De même, l'infection VIH, les MICI seront *a priori* exclues devant une HE > 5 000/mm^3. Dans les autres situations, l'importance de l'HE n'a pas forcement de caractère péjoratif ni prédictif d'une atteinte viscérale grave. Des manifestations cardiaques graves peuvent survenir avec une HE à 3 000/mm^3, et d'autres patients rester asymptomatiques avec une HE à 200 000/mm^3. En d'autres termes, l'importance d'une HE n'est en aucun cas une justification à un traitement en urgence, en l'absence de retentissement clinique.

Il est bien entendu impossible de dégager une approche systématique tant les étiologies et les présentations cliniques sont polymorphes. Certaines notions importantes sont rappelées dans le tableau I. Les examens nécessaires en urgences auront pour objectif de dépister les manifestations potentiellement indolentes non identifiées par l'examen clinique (tableau II) :

– troponine, ECG, BNP pour l'atteinte cardiaque, complétée par une échocardiographie en cas de myocardite ;

– urée, créatinine, bandelette urinaire pour dépister une atteinte rénale dans le cadre d'une vascularite (glomérulopathie) ou d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (néphropathie tubulo-insterstitielle) ;

Tableau I – Pièges et notions importantes devant une hyperéosinophilie aux urgences.

– La gravité d'une HE n'est pas corrélée au chiffre de PNE.
– Il ne faut jamais retenir le diagnostic d'asthme ou d'eczéma « allergique » en présence d'un HE > 1 500/mm^3. Un bilan, éventuellement différé, sera indispensable.
– Une HE associée à des manifestations viscérales peut être d'origine médicamenteuse même en l'absence de manifestations cutanées.
– Toute éruption cutanée avec HE suspecte d'hypersensibilité médicamenteuse impose la recherche en urgence, et dans le suivi, d'une atteinte hépatique, rénale et cardiaque.

Tableau II – Examens paracliniques immédiats devant une hyperéosinophilie.

ECG, troponine, BNP et échocardiographie en cas d'anomalie
Bilan hépatique, TP
Urée créatinine, bandelette urinaire
Radio pulmonaire et scanner thoracique en cas d'anomalie (± angio-scanner)
Scanner abdominal en cas de signes digestifs

– bilan hépatique comprenant le TP pour dépister une hépatite parfois fulminante associée à un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ;

– radiographie pulmonaire et scanner thoracique en cas d'atteinte parenchymateuse ;

– scanner abdominal en cas de symptômes digestifs.

L'ensemble des autres examens seront adaptés à l'enquête étiologique (bilan immunologique, examen parasitologique des selles et sérologies parasitaires, recherche de tumeur et d'hémopathies) et sortent du cadre de l'exposé. Ils viseront aussi à affirmer l'atteinte viscérale à éosinophiles (biopsie cutanée, digestive, lavage broncho-alvéolaire).

Principales étiologies des HE

La liste des causes d'HE est longue, et l'enquête étiologique, souvent réalisée par étapes, ne sera pas détaillée ici [10]. On insistera sur l'inutilité des trop nombreuses sérologies parasitaires prescrites chez des sujets n'ayant jamais quitté la métropole. Dans ce cadre, seule la toxocarose, la distomatose, la trichinose et l'anisakiase sont susceptibles d'induire des HE > 1 500/mm^3, les trois dernières donnant un tableau clinique tout à fait évocateur. Les principales étiologies des HE > 1 500/mm^3 sont résumées dans le tableau III. Dans la plupart des cas, ces pathologies sont d'installation subaiguë ou chronique et rentrent alors dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire spécialisée.

Certaines sont en revanche d'installation parfois aiguë, et susceptibles de se rencontrer en urgence.

– Une hypersensibilité médicamenteuse doit être évoquée systématiquement devant toute HE, et ce quelles que soient les manifestations cliniques associées, qu'il y ait ou non une éruption cutanée. On s'attachera alors à rechercher une complication rénale (insuffisance rénale par néphropathie interstitielle immuno-allergique), une hépatite médicamenteuse parfois fulminante, ou une atteinte cardiaque.

– Le syndrome de Churg-Strauss, associe un asthme souvent sévère, des infiltrats pulmonaires, une HE constante, une polypose naso-sinusienne. L'identification de ces patients asthmatiques avec HE aux urgences est capitale afin de diagnostiquer précocement la maladie, d'instaurer rapidement un traitement adapté, et surtout d'éviter la survenue de complications graves que sont les multinévrites, la myocardite, ou la glomérulonéphrite rapidement progressive [11].

Tableau III – Principales causes d'hyperéosinophilie > 1500 /mm³ en dehors des parasitoses.

Causes iatrogènes Antiépileptiques Sulfamides, bêtalactamines, isoniazide, Allopurinol, AINS Ranélate de strontium Natalizumab	**Dermatoses** Pemphigoïde bulleuse Mycosis fungoïde, Sézary Mastocytose systémique
Poumon éosinophile Médicaments Parasitoses Aspergillose broncho-pulmonaire allergique Angéite de Churg et Strauss Pneumonie aiguë ou chronique idiopathique à PNE	**Affections systémiques** Syndrome de Churg et Strauss Granulomatose de Wegener Périartérite noueuse Embolies de cholestérol
Hémopathies, cancers et déficits immunitaires Maladie de Hodgkin Lymphomes T, plus rarement lymphomes B Cancers solides Déficits immunitaires	**Affections digestives** Maladie de Crohn, RCH Parasitoses Maladie cœliaque Gastroentérite et œsophagite à PNE
	Pathologies virales HTLV1 VIH

RCH : rectocolite hémorragique ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; PNE : polynucléaires éosinophiles

– L'identification d'une HE sanguine associé à une pneumopathie avec détresse respiratoire doit faire évoquer le concept de « poumons éosinophiles », dont les étiologies sont dominées par les causes médicamenteuses parasitaires, et par les formes idiopathiques (pneumonie aiguë à éosinophiles et pneumonie chronique à éosinophiles ou maladie de Carrington) [4].
– Certains tableaux de gastro-entérites à éosinophiles peuvent s'installer de manière aiguë, se manifestant alors par des douleurs abdominales, des diarrhées, des vomissements, une ascite. Le scanner peut montrer un épaississement des parois intestinales (estomac, grêle proximal ou distal selon le segment atteint). S'il s'agit le plus souvent d'une infiltration pariétale massive de PNE, l'atteinte digestive est parfois liée à un angiœdème, tel que nous l'avons décrit dans les manifestations cutanées. La recherche d'une parasitose sera principalement envisagée.
– Parmi les parasitoses, on évoquera systématiquement l'anguillulose maligne chez les patients immunodéprimés au retour de zones d'endémie parasitaire.

Attitude thérapeutique

La décision thérapeutique sera dictée par la connaissance de l'étiologie (ce qui est rarement le cas en urgence), et par l'affirmation d'un retentissement d'organe grave : atteinte cardiaque (myocardite), manifestations thrombotiques ou emboliques (accident vasculaire cérébral ou embolie systémique), asthme aiguë grave ou détresse respiratoire lié à un poumon éosinophile, angiœdème laryngé, multinévrite extensive ou atteinte neurologique centrale.
Le traitement reposera alors sur une corticothérapie générale, qui permettra le plus souvent une disparition rapide de l'HE sanguine (souvent en 24 heures), mais aussi tissulaire.
Si une étiologie parasitaire est suspectée, un traitement antiparasitaire devra être proposée de manière empirique, en visant surtout la toxocarose pour les patients n'ayant jamais quitté la métropole (albendazol, 400 mg × 2/j pendant 5 à 15 jours) ou l'anguillulose dans les autres situations (ivermectine).

Conclusion

La constatation d'une HE supérieure à 1 000/mm^3 chez un patient consultant en urgence devra systématiquement alerter le clinicien sur la possibilité d'un lien directe entre cette HE et les manifestations cliniques motivant le recours à la consultation. La prise en charge impliquera, en plus de la démarche étiologique souvent complexe, la recherche d'un retentissement viscéral de l'HE (lié à l'infiltration tissulaire par les PNE), parfois cliniquement évident (asthme, détresse respiratoire, manifestations digestives), mais d'autrefois indolent (cardiaque, rénal, hépatique). Les principales étiologies responsables de manifestations aiguës motivant un recours médical en urgences sont les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse, les parasitoses, le syndrome de Churg-Strauss, et les gastro-entérites à éosinophiles et les pneumopathies à éosinophiles. Dans les situations menaçant le pronostic vital, une corticothérapie sera le plus souvent efficace.

Références

1. Kahn JE, Legrand F, Capron M, Prin L (2011) Hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques. *E*MC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie pp. 13-009-A-010
2. Rothenberg ME, Hogan SP (2006) The eosinophil. Annu Rev Immunol 24: 147-74

3. Wang JG, Mahmud SA, Thompson JA, Geng JG, Key NS, Slungaard A (2006) The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states. Blood 107: 558-65
4. Cottin V, Cordier JF (2005) Eosinophilic pneumonias. Allergy 60: 841-57
5. Davies JN (1956) Endomyocardial fibrosis in Uganda. Cent Afr J Med 2: 323-8
6. Otto S, Figulla HR, Goebel B, Oelzner P, Poerner TC (2009) Churg-strauss syndrome presenting with cardiac mass and right ventricular obstruction. Clin Cardiol 32: E77-79
7. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd (2007) Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. Immunol Allergy Clin North Am 27: 457-75
8. Monsuez JJ, de Kerviler E, Barboteu M *et al.* (1994) Non-Hodgkin's lymphoma related eosinophilic endomyocardial disease. Eur Heart J 15: 1423-7
9. Lo Re V 3rd, Gluckman SJ (2003) Eosinophilic meningitis. Am J Med 114: 217-23
10. Kahn JE, Girszyn N, Bletry O (2006) Causes non parasitaires des grandes hyperéosinophilies. Presse Med 35: 144-52
11. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P (1999) Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 78: 26-37

La mucoviscidose de l'adulte aux urgences

24

J. MACEY, C. MARTIN ET P.-R. BURGEL

Points essentiels

- Les complications aiguës les plus fréquentes chez les adultes atteints de mucoviscidose sont liées à l'atteinte respiratoire : exacerbations d'origine infectieuse, hémoptysies, pneumothorax. La prescription d'une antibiothérapie adaptée à la colonisation bactérienne bronchique habituelle du patient doit être instaurée de façon systématique lors de ces complications.
- Le traitement de référence des hémoptysies de moyenne à grande abondance est l'embolisation artérielle bronchique.
- Le traitement de référence des pneumothorax est le drainage thoracique percutané.
- Le syndrome d'obstruction intestinale distale, qui se manifeste par un syndrome occlusif ou subocclusif, est une complication aiguë digestive spécifique à la mucoviscidose. Le traitement médical (ingestion de polyéthylène glycol et/ou lavement digestif aux hydrosolubles) permet en général la guérison et la chirurgie n'est habituellement pas nécessaire.
- En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, la ventilation non invasive est le support ventilatoire de référence. Le pronostic des patients sous ventilation invasive restant médiocre, la nécessité d'une ventilation invasive doit faire discuter la mise sous ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*).
- Plus de 90 % des patients mucoviscidosiques sont suivis dans des centres spécialisés (CRCM) et un contact avec le centre référent du patient doit être systématiquement envisagé pour proposer une stratégie thérapeutique concertée.

Généralités sur la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive aboutissant à une dysfonction de la protéine *cystic fibrosis*

J. Macey[1,2], C. Martin[1,2] et P.-R. Burgel[1,2] (✉) – 1. Service de pneumologie, Hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris ; Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) de l'adulte, Hôpital Cochin, AP-HP – 2. Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité – e-mail : pierre-regis.burgel@cch.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

transmembrane conductance regulator (CFTR), présente à la surface des principaux épithéliums. L'absence de CFTR fonctionnel provoque des anomalies des transports ioniques épithéliaux qui se traduisent par une atteinte de multiples organes dont les voies aériennes (poumon, sinus), les voies biliaires et le pancréas. Alors que l'espérance de vie ne dépassait pas 5 ans dans les années 1960, les progrès dans le traitement symptomatique de la mucoviscidose, avec en particulier une optimisation de l'approche nutritionnelle et de l'antibiothérapie, ont conduit à une amélioration du pronostic de la maladie. En France, environ 6 000 patients sont atteints de mucoviscidose dont plus de la moitié est adulte (âge > 18 ans) et environ 400 patients ont plus de 40 ans [1]. Les patients mucoviscidosiques sont le plus souvent suivis dans des centres spécialisés, appelés Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM). Les praticiens des Services d'Accueil des Urgences peuvent être amenés à prendre en charge des patients adultes mucoviscidosiques lors des complications aiguës. L'objectif de cet article est de décrire les principales complications respiratoires et non respiratoires survenant chez les adultes mucoviscidosiques et de décrire les éléments de leur prise en charge thérapeutique.

Complications respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique

Atteinte respiratoire de la mucoviscidose

L'atteinte respiratoire est responsable d'environ 85 % des décès chez les patients mucoviscidosiques [2]. Elle se caractérise par l'apparition progressive de dilatations des bronches diffuses (c'est-à-dire touchant plus de deux lobes pulmonaires) (fig. 1) avec une infection bactérienne bronchique chronique par des agents pathogènes particuliers. Chez l'enfant, les principales bactéries retrouvées sont *H. influenzae* et *S. aureus*, alors que chez l'adulte, *Pseudomonas aeruginosa* devient prédominant, affectant plus de la moitié des patients (fig. 2). *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline est présent chez 10 % à 15 % des patients adultes. Certains bacilles à Gram négatif particuliers sont aussi retrouvés chez les patients mucoviscidosiques : *Achromobacter xylosoxidans, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia* sont responsables d'infections bronchiques chroniques chez 5 à 10 % des patients. L'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose est habituellement progressive avec une dégradation de la fonction respiratoire pouvant aboutir à une insuffisance respiratoire chronique obstructive, avec une diminution progressive du volume expiré maximal en une seconde (VEMS), une hypoxémie et une hypoventilation alvéolaire (hypercapnie) de repos. Des

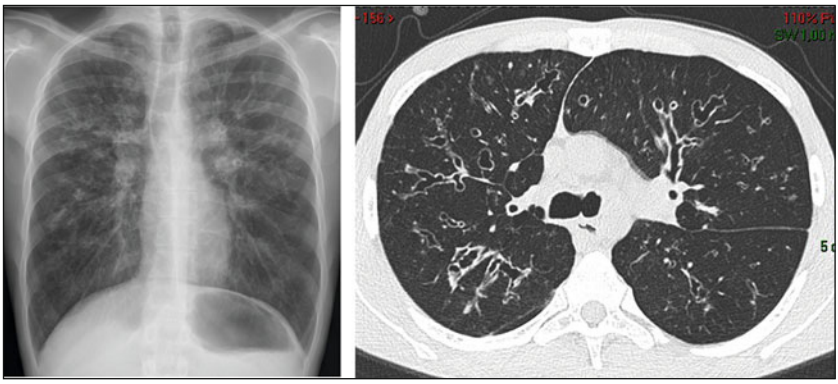


Fig. 1 – Radiographie thoracique de face et scanner thoracique chez un adulte mucoviscidosique. Ces clichés montrent des dilatations des bronches diffuses prédominant dans les lobes supérieurs et une distension thoracique.

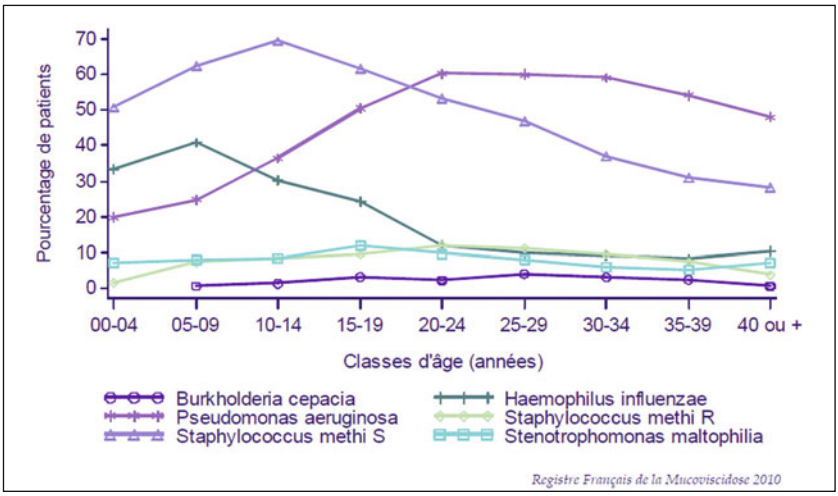


Fig. 2 – Caractéristiques microbiologiques de l'infection bactérienne bronchique chronique en fonction de l'âge chez les patients mucoviscidosiques (reproduit avec permission d'après Registre Français de la Mucoviscidose, rapport des données 2010).

phases d'aggravation respiratoire aiguë (exacerbations) ou plus progressive peuvent survenir en l'absence de facteur déclenchant apparent (majoration de l'infection bactérienne chronique) ou du fait d'infections virales (grippe, rhinovirus) ou de complications respiratoires de la mucoviscidose (hémoptysies, pneumothorax).
En situation de consultation urgente, l'appréciation de la gravité respiratoire doit prendre en compte les signes habituels d'insuffisance respiratoire aiguë (dyspnée de repos, désaturation en oxygène, signes d'épuisement respiratoire), mais aussi la sévérité de l'atteinte respiratoire à l'état basal et l'existence d'une dénutrition (indice de masse corporelle < 18,5 kg/m^2) [3]. Certains éléments spécifiques sont à connaitre. La présence d'une hypoxémie, en

particulier si le patient nécessite une oxygénothérapie à un débit supérieur à 3 L/min est un facteur indépendant de mortalité [4]. En cas d'hypercapnie, l'absence d'acidose respiratoire ne doit pas rassurer car les anomalies des transports ioniques sont en général responsables d'une alcalose métabolique, et l'acidose respiratoire reste exceptionnelle chez le patient mucoviscidosique [5]. *A fortiori* une acidose respiratoire est d'une gravité particulière chez ces patients, témoignant d'une aggravation rapide de l'hypercapnie.
Dans les années 1970-1980, les patients admis en réanimation pour une complication aiguë de mucoviscidose avaient une mortalité élevée et leur hospitalisation en réanimation a longtemps été considérée comme n'apportant que peu de bénéfice. Les progrès de la réanimation (ventilation non invasive ou VNI, *extracorporal membrane oxygenation* ou ECMO, optimisation de l'antibiothérapie et de la nutrition) et l'avènement de la greffe pulmonaire ont conduit à une amélioration du pronostic des patients admis en réanimation [4, 6, 7]. La mucoviscidose n'est plus considérée comme une contre-indication au transfert en réanimation.
Le recours à la VNI doit être précoce pour les patients présentant des signes de mauvaise tolérance respiratoire clinique (polypnée, tirage) ou gazométrique (hypercapnie même avec pH normal). L'intubation doit rester une thérapeutique d'ultime recours et la ventilation non invasive doit toujours être privilégiée. En cas d'échec de la VNI, des techniques d'assistance respiratoire utilisant des membranes d'oxygénation et d'épuration du CO_2 sur une circulation extracorporelle (ECMO) semblent intéressantes en alternative à la ventilation invasive, qui est associée à une mortalité élevée chez les patients mucoviscidosiques [8-11].

Exacerbations respiratoires

L'exacerbation respiratoire est la complication respiratoire la plus fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose : elle survient en moyenne 2 à 4 fois/patient/an. Ses causes sont mal identifiées (majoration de l'infection bactérienne, infection virale par les rhinovirus ou les virus grippaux), mais elle nécessite toujours la mise en route d'une antibiothérapie adaptée à la colonisation bactérienne habituelle du patient. Elle est souvent traitée en ambulatoire y compris en cas de nécessité d'une antibiothérapie intraveineuse. Elle peut dans certains cas entraîner une insuffisance respiratoire aiguë, surtout chez les patients ayant une fonction respiratoire altérée à l'état basal, et nécessite alors une hospitalisation conventionnelle voire un transfert en réanimation.
Les symptômes faisant poser le diagnostic d'exacerbation sont :

- respiratoires : augmentation du volume et de la purulence des expectorations, de l'encombrement bronchique, avec parfois une augmentation de la dyspnée ;

– généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement. La fièvre est très inconstante et l'absence de fièvre ne doit pas faire remettre en cause le diagnostic d'exacerbation.

Les examens paracliniques comprennent :

– Un examen cytobactériologique des crachats (ECBC) systématique afin d'adapter secondairement l'antibiothérapie aux germes retrouvés. Il ne doit pas retarder la mise en route du traitement antibiotique qui doit être adapté aux bactéries retrouvées antérieurement chez le patient (ces prélèvements sont habituellement connus du patient et/ou disponibles par un contact auprès du CRCM). L'ECBC est le prélèvement microbiologique de référence : il n'est pas nécessaire de réaliser une fibroscopie bronchique qui n'apporte pas d'élément diagnostique ou thérapeutique important et comporte des risques majeurs d'aggravation respiratoire.

– Une radiographie thoracique : elle permet de s'assurer de l'absence d'une autre complication, en particulier d'un pneumothorax.

– Une biologie standard : le syndrome inflammatoire (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, élévation de la protéine C réactive) est inconstant et un bilan biologique normal ne doit pas faire remettre en cause le diagnostic chez un patient symptomatique.

– Une gazométrie artérielle.

– Si fièvre : hémocultures (comprenant des prélèvements différentiels sur dispositif de perfusion à demeure s'il y a lieu), examen cytobactériologique des urines.

Le traitement repose sur plusieurs points clés :

– L'antibiothérapie doit être systématique, précoce, adaptée à la colonisation bactérienne antérieure du patient (en particulier en cas de colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa* ou un autre bacille à Gram négatif (*B. cepacia, S. maltophilia, A. xylosoxidans*) [12, 13]. Les posologies antibiotiques recommandées chez les patients mucoviscidosiques sont supérieures à celles habituellement proposées en raison de modifications de leur pharmacocinétique chez ces patients et de la nécessité de concentrations élevées d'antibiotiques au site de l'infection bronchique. Le tableau I donne les posologies des principaux antibiotiques anti-*Pseudomonas* utilisés chez les patients atteints de mucoviscidose. Le traitement anti-*Pseudomonas* doit être une bithérapie antibiotique pour une durée habituellement de 14 jours [14], associant de préférence une bêtalactamine à un aminoside. Il est recommandé d'utiliser les aminosides en 1 injection par jour et de contrôler les concentrations sériques (pic et résiduelle) afin d'optimiser l'efficacité et de diminuer les effets secondaires [15]. L'antibiogramme sur l'ECBC est peu utile en cas d'infection bronchique chronique à *P. aeruginosa*

Tableau I – Posologie des principaux antibiotiques anti-*Pseudomonas* dans la mucoviscidose.

DCI	Noms commerciaux	Posologies quotidiennes
Bêtalactamines		
. pipéracilline	. Pipérilline®	. 4 g × 3/j IVL ou 12 g en continu
. pipéracilline + tazobactam	. Tazocilline®	. 4 g × 3/j IVL ou 12 g en continu
. ticarcilline + clavulanate	. Claventin®	. 5 g × 3/j IVL ou 15 g en continu
. ceftazidime	. Fortum®	. 3 à 4 g × 3/j IVL ou 10 à 12 g en continu
. imipénème	. Tienam®	. 1 g × 3/j IVL
. meropénème	. Meronem®	. 2 g × 3/j IVL
Aminosides		
. tobramycine	. Nebcine®	. 10 mg/kg/j en 1 injection/j IVL
. amikacine	. Amiklin®	. 20 mg/kg/j en 1 injection/j IVL
Quinolones		
. ciprofloxacine	. Ciflox®	. 750 mg × 2/j *per os*

DCI : dénomination commune internationale ; IVL : intraveineuse lente.

car ses résultats ne sont pas corrélés à l'efficacité clinique des antibiotiques : la sensibilité n'est pas une garantie d'efficacité du traitement et un antibiotique peut s'avérer très efficace malgré un antibiogramme suggérant une souche résistante [16].
– Une kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique quotidienne voire biquotidienne.
– La corticothérapie systémique est non recommandée [14], sauf en cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique associée.
– Une oxygénothérapie et une ventilation non invasive si nécessaire.
– Le maintien d'apports nutritionnels suffisants comprenant une alimentation hypercalorique et l'administration d'enzymes pancréatiques chez les patients insuffisants pancréatiques est indispensable afin d'éviter l'aggravation de la dénutrition qui peut être rapide lors des exacerbations.
– La surveillance glycémique est importante car 30 à 40 % des adultes mucoviscidosiques ont un diabète ou une intolérance aux hydrates de carbones.

Pneumothorax

Les pneumothorax sont des complications classiques mais assez peu fréquentes chez les patients mucoviscidosiques. Ils surviennent surtout à l'âge adulte, d'autant plus que la maladie respiratoire est sévère (VEMS bas, infection chronique à *P. aeruginosa*) [17]. Les symptômes sont les mêmes que dans la population générale (douleur

thoracique, toux, dyspnée) mais les pneumothorax sont parfois indolores et diagnostiqués sur des radiographies thoraciques systématiques chez des patients ayant des signes d'exacerbation respiratoire. Le diagnostic de pneumothorax se fait sur la radiographie thoracique, éventuellement complété par un scanner thoracique en cas de doute diagnostique. La prise en charge thérapeutique repose sur :

– une hospitalisation qui doit être quasi systématique ;
– un drainage médical percutané en cas de pneumothorax de grande taille [17] ou une surveillance clinique et radiologique si le drainage n'est pas indiqué (pneumothorax de petite taille avec une bonne tolérance respiratoire). L'exsufflation à l'aiguille n'est pas recommandée chez les patients atteints de mucoviscidose car ses chances de succès sont faibles sur un poumon pathologique ;
– l'antibiothérapie (voir plus haut) doit être systématique du fait du risque d'encombrement bronchique lié à la douleur qui limite l'efficacité de la kinésithérapie respiratoire pour le drainage des sécrétions bronchiques ;
– le traitement antalgique est systématique en cas de douleur. Les traitements morphiniques doivent être réservés aux douleurs rebelles aux antalgiques usuels du fait du risque de dégradation respiratoire (diminution de la toux aggravant l'encombrement bronchique, hypoventilation alvéolaire par effet sur les centres respiratoires) ;
– la kinésithérapie respiratoire est à poursuivre mais doit s'adapter à l'état du patient : l'efficacité de la kinésithérapie est moindre en cas de douleur mal contrôlée et la kinésithérapie est parfois de réalisation difficile en cas de drainage thoracique. Certaines techniques instrumentales de kinésithérapie (le percussionnaire, la pression expiratoire positive à haute pression) sont contre-indiquées [18] ;
– la VNI peut être utilisée une fois le pneumothorax drainé chez les patients ayant des signes cliniques d'épuisement respiratoire ou une hypercapnie ;
– en cas de persistance du bullage après 8 à 10 jours de drainage ou en cas de récidive de pneumothorax, une symphyse pleurale chirurgicale doit être envisagée [18]. La décision de symphyse pleurale chirurgicale et la technique utilisée doivent tenir compte de l'éventualité d'une greffe pulmonaire ultérieure et la chirurgie doit idéalement être réalisée dans un centre de transplantation pulmonaire.

Hémoptysies

Les hémoptysies de faible abondance (crachats striés de sang) sont une complication fréquente de la mucoviscidose survenant chez environ 10 à 20 % des patients. Les hémoptysies plus abondantes sont heureusement plus rares mais des hémoptysies massives (plus de 240 ml de sang extériorisés en 24 heures) surviennent chez environ

1 % des patients par an [19] et peuvent être fatales. Les hémoptysies survenant dans le cadre de la mucoviscidose sont liées à une prolifération des artères bronchiques (qui sont des branches de l'aorte) favorisée par l'infection bactérienne chronique dans les zones de dilatations des bronches. L'hémoptysie est d'autant plus grave que la quantité de sang émise est importante et que le patient a une atteinte respiratoire évoluée. Le principal risque de l'hémoptysie est la récidive d'une hémoptysie de grande abondance pouvant entrainer la mort par insuffisance respiratoire aiguë. Même dans les hémoptysies abondantes, la défaillance hémodynamique est exceptionnelle et la stabilité hémodynamique ne doit pas rassurer. Les indications de surveillance en soins intensifs doivent être larges.

La prise en charge aux urgences comprend :

– une hospitalisation pour toute hémoptysie de plus de 5 à 10 mL, car une récidive de grande abondance est imprévisible et peut engager le pronostic vital ;

– une biologie standard avec hémostase, groupe sanguin-Rhésus, gazométrie artérielle, ECBC ;

– l'artériographie bronchique avec embolisation artérielle bronchique. Elle est réalisée par ponction artérielle fémorale sous anesthésie locale. Elle est indiquée dans les hémoptysies menaçantes du fait de l'importance du saignement et/ou de la sévérité de l'atteinte de la fonction respiratoire. L'embolisation artérielle bronchique est le traitement de référence de l'hémoptysie menaçante dans la mucoviscidose, elle doit être bilatérale et concerner toutes les artères bronchiques de morphologie anormale (fig. 3). Elle doit être réalisée par des radiologues entrainés aux embolisations artérielles bronchiques chez les patients mucoviscidosiques. Si cette thérapeutique n'est pas disponible sur place, une solution peut être l'administration d'un traitement vasoconstricteur (voir plus bas) avant un transfert dans un centre spécialisé ;

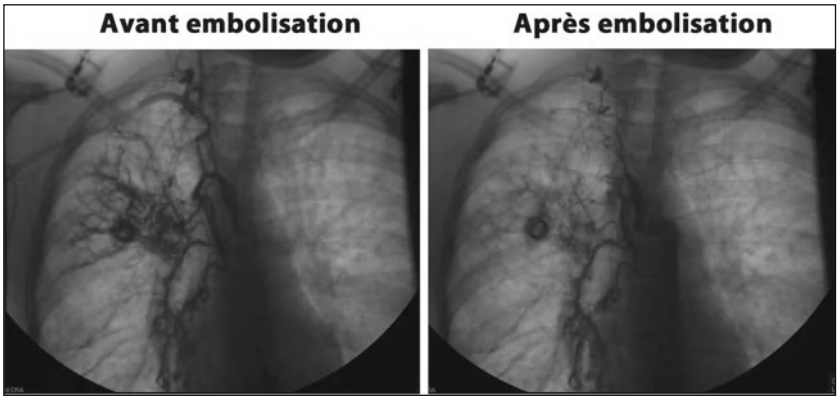


Fig. 3 – Clichés d'artériographie bronchique avant une embolisation (à gauche) révélant une vascularisation bronchique anormale avec présence de vaisseaux tortueux et enchevêtrés, et après l'embolisation (à droite) montrant une dévascularisation du territoire anormal.

– l'antibiothérapie doit être systématique en cas d'hémoptysie de plus de 5 mL et précoce car l'infection bronchique favorise les hémoptysies. Elle doit cibler les bactéries de l'infection bactérienne bronchique chronique du patient ;
– la kinésithérapie respiratoire peut être suspendue quelques jours en cas d'hémoptysie active mais cela fait prendre un risque d'encombrement bronchique et de dégradation supplémentaire. Il faut en général la reprendre précocement dès que le saignement est arrêté ;
– les traitements vasoconstricteurs par voie intraveineuse directe (terlipressine [Glypressine®] 0,5 à 1,5 mg en fonction du poids) permettent d'arrêter immédiatement, mais de façon temporaire, un saignement actif. Ils doivent être réservés aux patients ayant une hémoptysie massive et pour laquelle l'embolisation bronchique n'est pas disponible immédiatement. Un délai de 6 à 8 heures après l'administration de terlipressine doit être respecté avant de réaliser une artériographie, sinon l'embolisation risque d'être incomplète du fait des difficultés d'identification des artères bronchiques liées à la vasoconstriction. Le principal risque de ces traitements est celui d'un spasme vasculaire (accident ischémique cérébral, spasme coronaire) qui implique un respect strict des posologies même chez des patients jeunes ;
– l'endoscopie bronchique n'est pas recommandée dans les hémoptysies survenant chez les patients mucoviscidosiques [18] car elle n'a pas d'impact thérapeutique (l'embolisation est de toute façon bilatérale chez ces patients) et peut être à l'origine de complications graves (insuffisance respiratoire aiguë, arrêt respiratoire) ;
– la place du scanner thoracique injecté n'est pas clairement établie. En théorie son rôle est de faire une cartographie des lésions pulmonaires et d'identifier les artères bronchiques avant une éventuelle artériographie. Cependant, le scanner thoracique nécessite une irradiation et une injection de produit de contraste supplémentaires sans dispenser de l'artériographie. Un scanner antérieur, même non injecté, permet d'orienter l'artériographie dans les zones où les dilatations des bronches sont les plus importantes.

Complications digestives chez l'adulte mucoviscidosique

Syndrome d'obstruction intestinale distale

Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) est une pathologie spécifique à la mucoviscidose, résultant d'une impaction de mucus et de matières fécales au niveau de l'iléon terminal

et du cæcum [20]. Le SOID se manifeste par un syndrome occlusif ou subocclusif associant habituellement des douleurs abdominales, un ralentissement du transit et la palpation d'une masse en fosse iliaque droite. La distension abdominale peut conduire à une mauvaise tolérance respiratoire, surtout chez les sujets ayant une insuffisance respiratoire.

Les examens paracliniques utiles sont :

– une radiographie d'abdomen sans préparation (ASP) : elle montre la stase stercorale en fosse iliaque droite avec une distension grêlique et éventuellement des niveaux hydro-aériques (syndrome occlusif) ;

– l'échographie abdominale ou le scanner abdominal sont non indispensables, ils permettent surtout d'écarter les diagnostics différentiels (appendicite aiguë, mucocèle appendiculaire, invagination intestinale aiguë) ;

– un lavement à la gastrografine diluée : examen diagnostique de référence, il a également une valeur thérapeutique et permet en général la levée de l'obstruction.

Le traitement médical permet habituellement la guérison du SOID. Il peut comporter :

– l'ingestion de polyéthylène glycol (PEG) : l'administration orale ou par sonde naso-gastrique de PEG est préconisée en l'absence de syndrome occlusif complet ;

– un lavement à la gastrografine par voie rectale: c'est le traitement de référence en cas de syndrome occlusif complet. Le lavement est habituellement effectué par un radiologue qui suit sous scopie la progression du produit de contraste jusqu'à l'angle colique droit.

Le recours à la chirurgie doit rester exceptionnel : elle n'est indiquée qu'en cas d'échec d'un traitement médical bien conduit ou de complication ischémique sur le tube digestif. Elle peut également être indiquée en cas de doute diagnostique avec une occlusion sur bride chez les patients ayant un antécédent de chirurgie abdominale (en particulier chez les patients ayant été opérés à la naissance d'un iléus méconial). L'antibiothérapie est nécessaire seulement en cas de mauvaise tolérance respiratoire avec encombrement bronchique.

Le traitement préventif repose sur :

– l'adaptation des doses d'enzymes pancréatiques gastroprotégées ;

– une hydratation satisfaisante ;

– le traitement régulier par des laxatifs hyperosmolaires (par exemple macrogol [Movicol®]).

Pancréatites aiguës et pathologies biliaires

La pancréatite aiguë est plus fréquente chez les patients mucoviscidosiques que dans la population générale, mais elle reste une

complication rare : elle survient exclusivement chez les sujets suffisants pancréatiques qui ne représentent que 10 à 20 % des adultes mucoviscidosiques [21]. Il peut s'agir de la première manifestation de la mucoviscidose, c'est pourquoi il faut savoir évoquer le diagnostic de mucoviscidose devant une pancréatite aiguë sans étiologie évidente retrouvée (alcool, lithiase, médicament), en particulier chez un adulte jeune. Le diagnostic nécessite un dosage de la lipasémie (anormale si > 3N) chez un patient ayant des douleurs abdominales souvent en barre irradiant dans le dos et parfois accompagnées de troubles digestifs (nausées, vomissements). L'échographie abdominale peut visualiser des lithiases vésiculaires (du fait d'une fréquence augmentée des lithiases vésiculaires pigmentaires chez les patients atteints de mucoviscidose). Un scanner abdominal peut être utile pour évaluer la morphologie pancréatique et l'existence de coulée de nécrose (score de Balthazar). L'évolution est habituellement favorable avec un traitement antalgique et antisécrétoire (inhibiteurs de la pompe à protons) et une alimentation légère jusqu'à disparition des douleurs. Les lithiases biliaires pigmentaires peuvent se compliquer de cholécystite ou d'angiocholite dont le traitement ne diffère pas de celui de la population générale.

Coliques néphrétiques

Les patients mucoviscidosiques ont un risque augmenté de lithiases urinaires (doublement de la fréquence de lithiases d'oxalate de calcium par rapport à la population générale) du fait d'une hyperoxalurie. La symptomatologie des coliques néphrétiques est la même que dans la population générale, de même que leur prise en charge.

Une complication à ne pas méconnaître : la déshydratation aiguë

La déshydratation aiguë, liée à un syndrome de perte de sel est classique chez l'enfant, mais peut aussi survenir chez l'adulte mucoviscidosique. Elle est favorisée par l'émission d'une sueur riche en sodium [1] et par une altération de la perception de la soif. Elle peut survenir en cas de températures extérieures supérieures à 25 °C, surtout en cas d'effort physique intense. Des cas mortels ont été observés en France pendant la canicule de l'année 2003.

Au plan clinique, on retrouve une altération de l'état général, une perte de poids rapide, des nausées ou vomissements, des céphalées, parfois de la fièvre (pouvant aller jusqu'au syndrome d'hyperthermie maligne).

Au plan paraclinique, la biologie montre une déshydratation extracellulaire (élévation de l'urée et de la créatinine avec un profil d'insuffisance rénale fonctionnelle) associée à une hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie) et à une hypokaliémie.
Le traitement immédiat repose sur la réhydratation par perfusion de sérum salé isotonique. Une hospitalisation en réanimation peut s'avérer nécessaire en cas d'hyponatrémie importante, d'insuffisance rénale sévère, de troubles de la vigilance. En prévention des épisodes de déshydratation, des apports hydriques suffisants et une majoration des apports de sodium [22] doivent être assurés en cas de température supérieure à 25 °C.

Conclusion

L'amélioration du pronostic de la mucoviscidose a conduit à un vieillissement des patients dont la majorité est actuellement adulte. Chez ces patients, les complications aiguës respiratoires ou non respiratoires peuvent conduire à des consultations dans les services d'urgence et parfois mettre en jeu le pronostic vital. La prise en charge spécifique des principales complications est résumée dans le tableau II. Il faut toujours envisager la possibilité d'une admission en réanimation pour les patients les plus sévères, et contacter les médecins du CRCM du patient pour déterminer la prise en charge la plus adaptée. Les indications d'antibiothérapie doivent être larges pour prévenir la dégradation respiratoire même quand le problème initial est non respiratoire.

Tableau II – Principales complications aiguës de la mucoviscidose et prise en charge.

Complications	Examens paracliniques immédiats	Traitement immédiat	Traitement différé
Exacerbation respiratoire	. ECBC . Pas d'endoscopie . Gazométrie artérielle . Radio thoracique	. Antibiothérapie . Kinésithérapie respiratoire+++ . ± O_2, VNI, réa	. Équilibre glycémique . Nutrition hypercalorique
Pneumothorax	. Radio thoracique . ± scanner thorax . Gazométrie artérielle	. Antibiothérapie . Drainage thoracique percutané . ± O2, VNI, réa	. Kinésithérapie respiratoire après drain . Symphyse chirurgicale si récidive ou bullage persistant
Hémoptysie	. Radio thoracique . ± scanner thorax . Gazométrie artérielle . Pas d'endoscopie	. Antibiothérapie . AEB (vasoconstricteurs si AEB non disponible) . ± O_2, VNI, réa	. Kinésithérapie respiratoire sauf si hémoptysie active de grande abondance
SOID	. ASP . Lavement colique . ± échographie ou scanner abdominaux	. Médical+++ : lavement colique aux hydrosolubles, PEG . ± réa	. Hydratation . Laxatifs . Adapter posologie enzymes pancréatiques
Déshydratation aiguë	. Ionogramme sanguin et urinaire, urée, créatinine	. Réhydratation IV par sérum physiologique . ± réa	. Prévention : majoration de l'hydratation et des apports de sodium en cas de forte chaleur

ECBC : examen cytobactériologique des crachats ; VNI : ventilation non invasive ; AEB : artério-embolisation bronchique ; ASP : abdomen sans préparation ; SOID : syndrome d'obstruction intestinale distale ; PEG : polyéthylène glycol.

Références

1. David PB (2006) Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 173: 475-82
2. Cystic fibrosis foundation (2008) Cystic fibrosis foundation patient registry annual data report to the center directors. http://www.cff.org
3. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T *et al.* (2005) Malnutrition in adults with cystic fibrosis. Eur J Clin Nutr 59: 152-4

4. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J *et al.* (2005) One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 171: 158-64
5. Holland AE, Wilson JW, Kotsimbos TC *et al.* (2003) Metabolic alkalosis contributes to acute hypercapnic respiratory failure in adult cystic fibrosis. Chest 124: 490-3
6. Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR (2001) Outcomes of intensive care unit care in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 163: 335-8
7. Texereau J, Jamal D, Choukroun G *et al.* (2006) Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in intensive care unit: a multicenter study. Respir Res 7: 14
8. Hayes D Jr, Kukreja J, Tobias JD *et al.* (2012) Ambulatory venovenous extracorporeal respiratory support as a bridge for cystic fibrosis patients to emergent lung transplantation. J Cyst Fibros 11: 40-5
9. Reeb J, Falcoz PE, Santelmo N *et al.* (2012) Double lumen bi-cava cannula for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation in non-intubated patient. Interact Cardiovasc Thorac Surg 14: 125-7
10. Shafii AE, Mason DP, Brown CR *et al.* (2012) Growing experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. ASAIO J 58: 526-9
11. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J *et al.* (2012) Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 185: 763-8
12. Smyth A, Elborn JS (2008) Exacerbations in cystic fibrosis: 3 – Management. Thorax 63: 180-4
13. Aaron SD, Ramotar K, Ferris W *et al.* (2004) Adult cystic fibrosis exacerbations and new strains of *Pseudomonas aeruginosa.* Am J Respir Crit Care Med 169: 811-5
14. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA *et al.* (2009) Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 180: 802-8
15. Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P *et al.* (2005) Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis – the Topic study: a randomised controlled trial. Lancet 365: 573-8
16. Burgel PR, Kanaan R (2010) *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants dans la mucoviscidose. Rev Mal Resp 27: 411-3
17. Flume PA, Strange C, Ye X *et al.* (2005) Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 128: 720-8
18. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA *et al.* (2010) Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 182: 298-306
19. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M *et al.* (2005) Massive hemoptysis in cystic fibrosis. Chest 128: 729-38
20. Houwen RH, Van Der Doef HP, Sermet I *et al.* (2010) Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. J Pediatr Gastroenterol Nutr 50: 38-42
21. De Boeck K, Weren M, Proesmans M *et al.* (2005) Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. Pediatrics 115: e463-9
22. Legris GJ, Dearborn D, Stern RC *et al.* (1998) Sodium space and intravascular volume: dietary sodium effects in cystic fibrosis and healthy adolescent subjects. Pediatrics 101: 48-56

Angiœdème bradykinique

25

N. JAVAUD ET O. FAIN

Points essentiels

- Les angiœdèmes bradykiniques font partie du groupe des angiœdèmes non allergiques, non histaminiques.
- Les angiœdèmes bradykiniques sont soit héréditaires, maladie génétique rare (1 000 patients en France), soit acquis, principalement secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).
- Les formes héréditaires comme les formes acquises partagent le même risque vital: l'œdème laryngé.
- L'administration de traitements spécifiques (concentré de C1 inhibiteur, icatibant) est indispensable car les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces.
- Les patients atteints doivent être pris en charge dans une des structures composant le centre de référence des angiœdèmes à kinines (CREAK) où ils sont explorés, éduqués et où leurs sont remis les traitements spécifiques.

Introduction

L'angiœdème (AO) bradykinique est une maladie rare qui se caractérise par un œdème sous-cutané ou sous muqueux récidivant, localisé, et transitoire (2 à 5 jours). Il est le plus souvent asymétrique de consistance ferme, ne prend pas le godet. Il est peu ou pas prurigineux mais se traduit par une sensation de tension ou de brûlure. La couleur de la peau est normale, rose ou blanchâtre (fig. 1A et 1B).

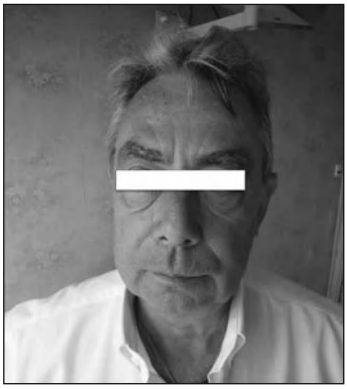
N. Javaud[1] (✉) et O. Fain[2] – 1. Service des urgences, Centre de Référence associé sur les angiœdèmes à kinines (CRéAk), AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris 13, 93143 Bondy Cedex ; SAMU-SMUR 93, AP-HP, Hôpital Avicenne, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris 13, 93000 Bobigny – e-mail : nicolas.javaud@jvr.aphp.fr – 2. Service de médecine interne, Centre de Référence associé sur les angiœdèmes à kinines (CRéAk), AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris 13, 93143 Bondy Cedex – e-mail : olivier.fain@jvr.aphp.fr

Sous la direction de Y.-E. Claessens et L. Mouthon, *Maladies rares en médecine d'urgence*
ISBN : 978-2-8178-0349-4, © Springer-Verlag Paris 2013

Il ne s'accompagne pas de fièvre. Il se différencie des œdèmes permanents généralisés (d'origine cardiaque, rénale ou hépatique) et des œdèmes localisés (infectieux, inflammatoires, endocriniens ou vasculaires) [1]. Il touche la face, les extrémités. Des crises douloureuses abdominales et une obstruction des voies aériennes supérieures peuvent survenir et font la gravité de la maladie (tableau I) [2-4]. Les AO bradykiniques font partie du groupe des AO non allergiques, non histaminiques [5]. Le médiateur principal de l'œdème est la bradykinine [6, 7]. Il existe deux grandes familles d'AO bradykinique (tableau II). La forme héréditaire comprend les AO héréditaires (AOH) de types I, II et III [8, 9]. La forme acquise comprend les AO médicamenteux, secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux antagonistes de l'angiotensine II (ARA2) et les déficits acquis en C1 inhibiteur (C1inh) [10, 11]. Les formes héréditaires comme les formes acquises partagent le même risque vital : l'œdème laryngé [2, 12, 13]. Lorsqu'aucun traitement spécifique n'est instauré, en cas d'atteinte laryngée, le risque de décès est de 25 % [13]. D'autres atteintes sont graves. Les crises douloureuses abdominales sont responsables d'un syndrome subocclusif associant douleurs, nausées, vomissements. Une ascite peut survenir et être associée plus rarement à une défaillance hémodynamique [14]. Un œdème laryngé peut compliquer une atteinte de la face et de la langue dans 30 % des cas si celle-ci n'est pas traitée [12]. Aucun examen biologique en urgence ne permet d'affirmer le diagnostic. Le dosage de la bradykinine n'est pas réalisable en pratique courante. Une hémoconcentration (hématocrite élevée) sans syndrome inflammatoire (CRP normale) peut orienter vers un angiœdème bradykinique en cas de crise douloureuse abdominale. L'exploration du complément et le dosage du C1 inhibiteur peuvent être réalisés à distance (tableau III). Le traitement en urgence comprend l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces [4].



A



B

Fig. 1 – A. Œdème des joues. B. Aspect 6 heures après le traitement de la crise.

Tableau I – Caractéristiques des angiœdèmes histaminiques et bradykiniques.

	Angiœdème histaminique	Angiœdème bradykinique
Fréquence	+++	+
Terrain atopique et urticaire	Présent	Absent
Atteinte face	Oui	Oui
Atteinte des organes génitaux externes	Non	Oui
Douleurs abdominales	Non	Oui
Durée	< 24 heures	48 à 72 heures
Efficacité corticoïdes et antihistaminiques	Oui	Non
Efficacité acide tranexamique	Non	Oui

Tableau II – Classification des angiœdèmes bradykiniques.

Formes héréditaires	
Type I Type II Type III	Défaut de synthèse du C1 INH (85 % des cas) Anomalie fonctionnelle du C1-INH (15 % des cas) Clinique + transmission autosomique dominante mais C1 INH normal
Formes acquises	
Déficit acquis en C1-INH Type I Type II	 Association à syndromes lymphoprolifératifs B, maladies auto-immunes Anticorps anti-C1-INH ; association à gammapathie monoclonale ou hémopathie lymphoïde
Médicaments	Inhibiteur de l'enzyme de conversion ou sartans

Tableau III – Caractéristiques biologiques des angiœdèmes bradykiniques.

	AOH type I	AOH type II	AOH type III	AO acquis type I	AO acquis type II	AO aux IEC
C1 INH pondéral	Abaissé	Normal	Normal	Abaissé	Abaissé	Normal
C1 INH fonctionnel	Abaissé	Abaissé	Normal (ou abaissé sous O)	Abaissé	Abaissé	Normal
C1q	Normal	Normal	Normal	Abaissé	Abaissé	Normal
Ac anti-C1 INH	-	-	-	-	+	-
Mutation Serpin G1	+	+	-	-	-	-
Mutation F XII	-	-	+ (15 % cas)	-	-	-

25

Présentation

Angiœdème héréditaire

Généralités

L'angiœdème héréditaire est une maladie rare avec une prévalence qui varie de 1/50 000 à 1/100 000 dans le monde, ce qui représente environ 1 000 personnes en France et 10 000 à 50 000 en Europe. L'âge moyen de début des symptômes est de 8 à 12 ans. Le retard diagnostique moyen entre le début des symptômes et le diagnostic est de plus de 10 ans [9].

Cette maladie génétique est transmise sur le mode autosomique dominant. Toutefois, elle est due dans 20 à 25 % des cas à une mutation spontanée chez des personnes sans antécédent familial. Les AOH de types I et II résultent d'une mutation du gène codant pour le C1 inhibiteur (gène SERPIN G1) situé sur le chromosome 11 [4]. Les AOH de type III sont parfois (15 à 20 % des cas) associés à une mutation du gène codant pour le facteur Hageman (facteur XII) [15].

L'AOH de type I (85 % des formes héréditaires) est caractérisé par une diminution du C1 inhibiteur et de son activité fonctionnelle. Dans le type II (15-20 % des formes héréditaires), seule l'activité fonctionnelle est abaissée [4]. L'angiœdème de type III est défini par des valeurs normales de C1 inhibiteur avec parfois une baisse de l'activité fonctionnelle sous œstrogènes ou lors de la grossesse [16] (tableau III). L'augmentation de l'activité kininogénase au cours des trois formes d'AOH aboutit à la synthèse accrue de bradykinine, médiateur principal de l'augmentation de la perméabilité capillaire et donc des œdèmes (fig. 2).

Le diagnostic doit être suspecté chez les patients présentant des angiœdèmes ou des douleurs abdominales récidivantes en l'absence d'urticaire, dans un contexte familial ou non (25 % des patients ont une mutation *de novo*). L'exploration du complément peut mettre en évidence un abaissement de C4 avec un C3 normal. Le dosage du C1 inhibiteur et de son activité fonctionnelle confirme le diagnostic d'AOH et permet de différencier les types I des types II [8]. Le diagnostic de l'angiœdème de type III est difficile et se base essentiellement sur la clinique. La présence de la mutation du gène codant pour le facteur XII confirme le diagnostic d'AOH type III mais n'est présente que dans 15 à 20 % des cas [16].

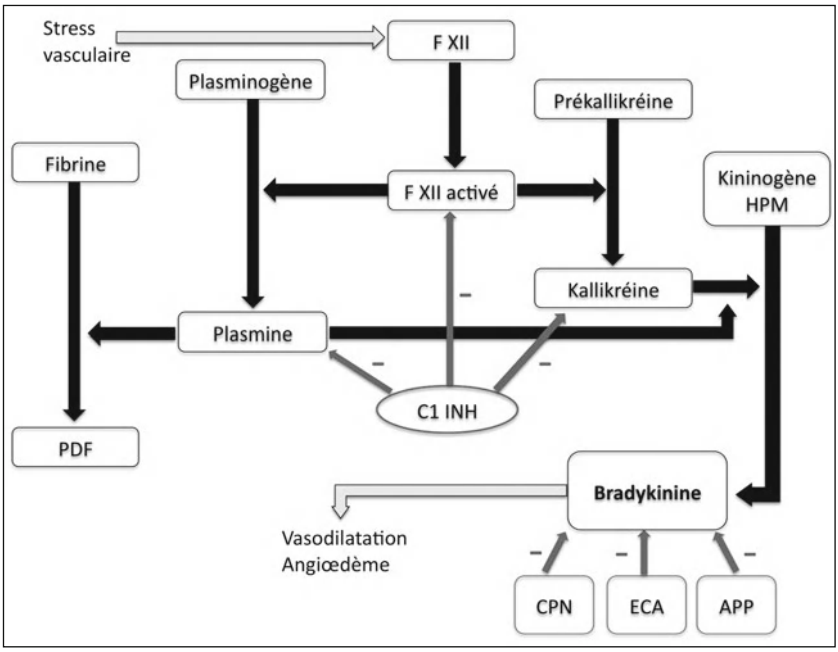


Fig. 2 – Métabolisme de la bradykinine. C1 INH : C1 inhibiteur ; HPM : haut poids moléculaire ; F XII : facteur XII (Hageman) ; PDF : produits de dégradation de la fibrine ; APP : aminopeptidase P ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; CPN : carboxypeptidase N.

Crises aiguës d'AOH

Il existe une grande variabilité de sévérité dans la présentation des crises aiguës d'angiœdème, même au sein d'une même famille. Les facteurs déclenchants peuvent être un traumatisme minime, une infection, une extraction dentaire, un stress mais la plupart des crises surviennent sans facteur déclenchant évident [14, 17]. Le déficit en C1 inhibiteur n'augmente pas le risque de réaction allergique aux médicaments. Les seuls traitements contre-indiqués chez les patients aux antécédents d'AOH sont les œstrogènes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les sartans car ils peuvent déclencher des crises aiguës [8].

Œdème laryngé

La gravité des crises est due à l'atteinte laryngée. Dans une étude rétrospective sur 123 patients, l'œdème laryngé touchait 50 % des patients. Dans cette étude, 10 % présentaient une détresse respiratoire aboutissant à une intubation orotrachéale chez deux patients et à une cricothyroïdotomie chez les quatre autres patients. Un patient décédait par asphyxie [12]. Cette complication aiguë est souvent confondue à tort avec l'angiœdème d'origine allergique et peut faire errer le diagnostic et la prise en charge spécifique.

Crises aiguës « graves » autres que laryngées

L'atteinte gastro-intestinale est responsable d'un syndrome subocclusif associant douleurs abdominales, nausées, vomissements. Les crises douloureuses, parfois d'allure pseudo-chirurgicale, durent 48 à 72 heures. Une ascite peut survenir et être associée plus rarement à un état de choc hypovolémique. Les crises abdominales sont plus fréquentes au cours de l'AOH même si l'atteinte laryngée et de la face sont classiquement décrites. Dans une étude rétrospective de 123 patients, le ratio d'épisodes d'œdème laryngé par rapport aux crises douloureuses abdominales était de 1:54 [12].
L'atteinte de la face et de la langue est responsable d'une morbidité et d'un impact socio-économique non négligeable compte tenu du caractère déformant de l'œdème [12].

Crises aiguës bénignes

Les atteintes peuvent être multiples et concernent les extrémités (bras, jambes, mains, pieds) ainsi que les organes génitaux externes [4].

Angiœdème par déficit acquis en C1-INH

Ils sont exceptionnels. Les angiœdèmes par déficit acquis se différencient des AOH par une baisse du C1q. Les AO type II s'observent au cours des gammapathies monoclonales ou des hémopathies lymphoïdes. Ils sont secondaires à une production d'anticorps anti-C1 INH par la prolifération monoclonale. Les AO types I sont associés à des syndromes lymphoprolifératifs B ou des maladies auto-immunes [18] (tableau III). Ils sont dus à une consommation excessive du C1 INH par les cellules lymphoïdes. La symptomatologie est identique à celle rencontrée au cours des formes héréditaires.

Angiœdème associé aux IEC

Généralités

L'incidence des AO sous IEC varie de 0,2 à 0,7 % après l'instauration du traitement [19-21]. Le risque d'angiœdème sous sartans est moindre (0,25 %) mais 10 % des patients qui ont présenté un AO sous IEC font des AO sous sartans [22]. Compte tenu de la prévalence élevée d'hypertendus en France (6 millions dont 29 % traités par IEC) [23], de diabétiques (3 millions dont 62 % sous IEC ou sartans) [24] et du nombre de nouveaux cas par an d'infarctus en France [25], le nombre de patients sous IEC est important avec un nombre de cas potentiel d'AO sous IEC

non négligeable. Dans une étude rétrospective aux États-Unis, le nombre de cas d'AO sous IEC n'a cessé d'augmenter pendant une période d'observation de 5 ans. Ils représentaient quatre consultations pour 10 000 passages dans un service d'urgences [3]. Le risque de survenue d'AO sous IEC augmente chez les sujets noirs (OR : 3,88). Le risque est également majoré par la prise d'inhibiteurs de la DDP IV (antidiabétiques oraux de la famille des gliptines) [26], d'inhibiteurs de m-TOR (sirolimus et évérolimus) [27] et de thrombolytiques [28].

L'AO secondaire aux IEC n'est pas lié à un déficit en C1 inhibiteur mais dû à une diminution de la dégradation des kinines normalement clivées par trois protéases : l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), l'aminopeptidase P (APP) et la carboxypeptidase N (CPN). Le blocage de l'ECA augmente le taux de bradykinine circulante (fig. 2).

Le diagnostic doit être suspecté chez des patients présentant un AO sous IEC ou l'ayant récemment arrêté. Dans une étude prospective observationnelle, 50 % des AO survenaient dans les 3 premiers mois après l'instauration du traitement, 8 % après 1 an de traitement et 9 % après l'arrêt [20]. Le délai d'apparition de l'AO sous IEC peut être de plusieurs années. Les localisations préférentielles de cet AO sont la face et la langue [2] (figs. 3, 4 et 5). Le larynx peut être également atteint. L'atteinte abdominale est plus rarement décrite [29]. L'exploration biologique n'est pas utile en urgence car le diagnostic est clinique. À distance, il est nécessaire d'éliminer un déficit en C1-INH qui pourrait être révélé par l'instauration d'un traitement IEC.



Fig. 3 – Œdème des lèvres.



Fig. 4 – Œdème des joues et lèvres.

25

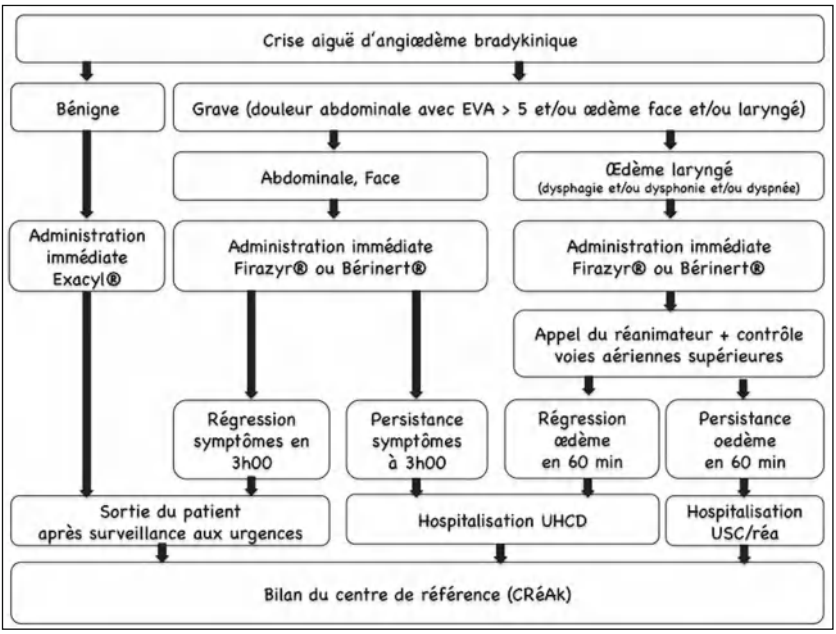


Fig. 5 – Prise en charge d'une crise aiguë d'AO bradykinique.

Œdème laryngé

L'atteinte laryngée est présente dans 25 à 59 % des cas. Dans une étude rétrospective sur 175 patients présentant un AO aux IEC, l'œdème laryngé touchait 59 % des patients. Dix patients étaient intubés, deux patients étaient trachéotomisés [2].

Quand évoquer le diagnostic d'angiœdème bradykinique ?

– Devant un œdème de la face, localisé et transitoire, une dyspnée laryngée, ou un syndrome douloureux abdominal d'apparition brutale, éventuellement récidivant.
– Devant un œdème sans urticaire ni prurit.
– En cas d'inefficacité du traitement corticoïde et antihistaminique.
– Une histoire familiale d'œdème évoquera une forme héréditaire.
– Un traitement par IEC ou sartans une forme acquise médicamenteuse.

Traitement (fig. 2)

Angiœdème héréditaire

Crises aiguës graves (douleur abdominale avec EVA > 5, œdème de la face et/ou œdème laryngé)

Le traitement en urgence comprend l'administration, le plus tôt possible de traitements spécifiques (tableau IV) puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces [4]. Les traitements spécifiques des crises graves (laryngées, atteintes extensive de la face et abdominales avec EVA > 5) sont : l'icatibant (Firazyr®) et les concentrés de C1 inhibiteur (Bérinert®, Cynrize® et Ruconest®) [8].

Tableau IV – Traitements des angiœdèmes bradykiniques.

	C1 INH (Berinert®)	C1 INH Recombinant (Ruconest®)	C1 INH nanofiltré (Cynrize®)	Icatibant (Firazyr®)	Danazol Danatrol®	Acide tranexamique (Exacyl® Spotof®)
Crise	+++	+++	+++	+++	-	+
Prophylaxie	+++	?	-	-	+++	++
Sécurité	Infection ?	Allergie lapin		Réaction locale	Hépatotoxicité	Thrombose
Voie administration	IV	IV	IV	S/C	*Per os*	*Per os* ou IV
Auto administration	±	±	±	+++	+++	+++

L'icatibant (Firazyr®) est un décapeptide de synthèse, antagoniste spécifique des récepteurs B2 de la bradykinine. Il est utilisable dans les crises aiguës d'AOH par déficit en C1 inhibiteur (types I et II) sauf chez l'enfant ou la femme enceinte. Il s'administre par voie sous-cutanée à la posologie de 30 mg (3 mL). Son délai d'action moyen est de 30 minutes [30]. Sa demi-vie est de l'ordre de 2 heures. Des effets indésirables locaux au point d'injection sont fréquents : une douleur et un érythème peuvent persister de 30 minutes à 4 heures respectivement [8, 30]. Deux études randomisées, prospectives, en double aveugle, ont évalué l'efficacité de

l'icatibant chez des patients aux antécédents d'angiœdème héréditaire présentant une crise aiguë abdominale ou cutanée. Le temps médian de soulagement des symptômes était amélioré avec l'icatibant [30]. L'icatibant pourrait être bénéfique dans les AOH de type III [16].
Le concentré de C1 inhibiteur (Bérinert®) est un produit dérivé du sang. Il est efficace dans le traitement et la prévention des crises aiguës d'AOH par déficit en C1 inhibiteur types I et II. Il est utilisable chez l'enfant, la femme enceinte et en prophylaxie. Il s'administre par voie intraveineuse lente à la posologie de 20 UI/kg. Son délai d'action moyen est de 30 minutes. Sa demi-vie est de l'ordre de 36 heures. Des réactions anaphylactiques peu nombreuses ont été décrites dues à des injections trop rapides. Il existe par ailleurs un risque de transmission virale théorique mais aucun cas n'a été décrit à ce jour [8, 31]. Il a été utilisé pour traiter les crises aiguës d'AOH type III [16]. D'autres concentrés de C1 INH sont ou seront disponibles prochainement (tableau IV).

Crises aiguës sans signes de gravité

Le traitement des formes modérées (membres, extrémités, scrotum) comprend l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®). Il s'agit d'un agent antifibrinolytique contre-indiqué en présence d'antécédent de thrombose artérielle ou veineuse. Il s'administre par voie veineuse ou orale à la posologie de 1 gramme toutes les 4 heures pendant 48 heures [8].

Traitement de fond et prophylactique (tableau IV)

Le traitement de fond fait appel à l'acide tranexamique en continu (1 à 3 g/j), dont l'efficacité est surtout nette dans les AO de type III et au danazol : androgène qui stimule la synthèse hépatique du C1 inhibiteur. Cependant, le danazol à fortes doses entraîne une virilisation et est hépatotoxique. La dose minimale efficace doit être recherchée (200 mg/j à 200 mg 2 fois par semaine) [8].
Un traitement prophylactique est indispensable avant tout geste pouvant induire une crise grave, notamment les soins dentaires et les interventions chirurgicales. Il peut fait appel à l'acide tranexamique ou au danazol dans les procédures à faible risque et les interventions programmés. Il nécessite du concentré de C1 inhibiteur à injecter 1 heure avant lorsque le risque est important [8].

Angiœdème par déficit acquis en C1-INH

Les crises aiguës nécessitent un traitement par concentré de C1 INH mais certains patients peuvent devenir progressivement

résistants ou nécessiter des doses plus élevées [18, 32]. L'icatibant a été utilisé avec succès dans les déficits acquis en C1 inhibiteur [33]. L'acide tranexamique est plus efficace en prophylaxie que le danazol mais l'efficacité à long terme est limitée. Le traitement de la maladie associée, le plus souvent une gammapathie monoclonale ou un syndrome lymphoprolifératif, peut aider à contrôler les crises d'angiœdème. En cas de lymphome, une chimiothérapie ou une splénectomie pour lymphome splénique a pu permettre de contrôler les crises aiguës d'angiœdème. Cependant, une gammapathie monoclonale ou un syndrome lymphoprolifératif ne nécessite pas toujours de traitement. Les corticoïdes ont pu être utilisés mais sont fréquemment inefficaces et responsables d'effets indésirables. Le cyclophosphamide peut être efficace, de même que le rituximab [18].

Angiœdème associés aux IEC

Crises aiguës

Le traitement en urgence des formes graves comprend l'administration, le plus tôt possible de traitements spécifiques. Bien que les études soient limitées, l'efficacité thérapeutique de l'icatibant, avec un début d'amélioration des symptômes à 50 minutes, a été rapportée [34]. Le concentré de C1 inhibiteur a également été utilisé avec succès avec un début de régression des symptômes en 30 minutes [35, 36].

Trai ment prophylactique

La survenue d'un angiœdème sous IEC contre-indique la classe thérapeutique et il est recommandé d'éviter de prescrire un sartan étant donné le risque de réaction croisée dans 10 % des cas [22].

Conclusion

Le diagnostic des angiœdèmes bradykiniques, qu'ils soient héréditaires ou secondaires à un traitement par IEC, est un préalable à leur traitement spécifique, qui doit être rapidement instauré. Un œdème de la face d'apparition brutale, localisé, transitoire, récidivant, sans fièvre, sans prurit et sans urticaire, ainsi que des douleurs abdominales intenses et itératives doivent faire évoquer ce diagnostic. L'interrogatoire doit rechercher une histoire familiale évoquant une forme héréditaire et une prise d'IEC ou de sartans orientant vers une forme acquise médicamenteuse. Tous les patients doivent avoir un accès rapide aux traitements spécifiques compte tenu de

la morbi-mortalité de cette pathologie et être adressés à un centre de référence (CREAK), afin d'être explorés, éduqués et d'avoir à disposition les traitements spécifiques.

Références

1. Fain O, Branellec A, Dubrel M, Javaud N (2011) Les angioedèmes héréditaires. Rev Prat 61: 751-4
2. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr (2008) Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. Ann Allergy Asthma Immunol 100: 327-32
3. Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, Camargo CA, Jr., Reshef A, Herscu P (2009) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. Ann Allergy Asthma Immunol 103: 502-7
4. Zuraw BL (2008) Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med 359: 1027-36
5. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C (2011) Bradykinin mediated angioedema. Rev Med Interne 32(4): 225-31
6. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A (1998) Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet 351: 1693-7
7. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M (2002) Bradykinin-mediated angioedema. N Engl J Med 347: 621-2
8. Bowen T, Cicardi M, Farkas H *et al.* (2010) International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 6: 24
9. Longhurst H, Cicardi M (2012) Hereditary angio-oedema. Lancet 379: 474-81
10. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A (2003) Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. Medicine (Baltimore) 82: 274-81
11. Fremeaux-Bacchi V, Guinnepain MT, Cacoub P *et al.* (2002) Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. Am J Med 113: 194-9
12. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N (2003) Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Intern Med 163: 1229-35
13. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W (2000) Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clin Proc 75: 349-54
14. Cicardi M, Zanichelli A (2010) Angioedema due to C1 inhibitor deficiency in 2010. Intern Emerg Med 5: 481-6
15. Cichon S, Martin L, Hennies HC *et al.* (2006) Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. Am J Hum Genet 79: 1098-104
16. Bork K (2010) Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Allergy Asthma Clin Immunol 6: 15
17. Bork K, Barnstedt SE (2003) Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. J Am Dent Assoc 134: 1088-94
18. Branellec A, Bouillet L, Javaud N *et al.* (2012) Acquired C1-Inhibitor Deficiency: 7 Patients Treated with Rituximab. J Clin Immunol 32: 936-41

19. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J *et al.* (2005) Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. Arch Intern Med 165: 1637-42
20. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE (2008) Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. Hypertension 51: 1624-30
21. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ *et al.* (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 349: 1893-906
22. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ (2008) Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 101: 495-9
23. Samson S (2007) Hypertension artérielle et facteurs de risque associés. Points de repère 1-8
24. Ricci P BP, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H (2010) Treated diabetes : which trends between 2000 and 2009 in France? Bull Epidemiol Hebd 42-43: 425-31
25. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A (1994) Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 90: 583-612
26. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA (2009) Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. Hypertension 54: 516-23
27. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K (2010) Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 5: 703-8
28. Hill MD, Lye T, Moss H *et al.* (2003) Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. Neurology 60: 1525-7
29. Campbell T, Peckler B, Hackstadt RD, Payor A (2010) ACE inhibitor-induced angioedema of the bowel. Case Report Med 2010: 690-5
30. Cicardi M, Banerji A, Bracho F *et al.* (2010) Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 363: 532-41
31. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W (2010) Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. Am J Obstet Gynecol 203: 131 e1-7
32. Cicardi M, Zanichelli A (2010) Acquired angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 6: 14
33. Bright P, Dempster J, Longhurst H (2010) Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. Clin Exp Dermatol 35: 553-4
34. Bas M, Greve J, Stelter K *et al.* (2010) Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. Ann Emerg Med 56: 278-82
35. Nielsen EW, Gramstad S (2006) Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. Acta Anaesthesiol Scand 50: 120-2
36. Gelee B, Michel P, Haas R, Boishardy F (2008) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: emergency treatment with complement C1 inhibitor concentrate. Rev Med Interne 29: 516-9

Postface

Les urgences sont un lieu de rencontre par excellence : rencontre entre un patient et un médecin qui généralement ne se sont pas choisis mutuellement, mais souvent aussi rencontre ou confrontation entre un médecin urgentiste et un éventail quasi illimité de pathologies, dont certaines peuvent appartenir au spectre dit des maladies rares ou orphelines. Issue de la médecine interne, mon immersion dans le monde de l'urgence hospitalière m'a fait entre autres constater deux choses : la première est que la médecine d'urgence n'est que de la médecine interne dont les modalités d'exercice sont simplement différentes. La seconde est que le goulot d'admission des urgences est un site privilégié pour diagnostiquer des maladies rares ou leurs complications.

L'ensemble des pathologies traitées dans cet ouvrage se doit d'être connu par la communauté urgentiste. En effet, ce qui distinguera un bon urgentiste sera sa capacité à repérer un symptôme, un syndrome ou un mode de présentation atypique parmi le flux de pathologies courantes communautaires ou circonstancielles, lui permettant ainsi d'évoquer des hypothèses alternatives et de sortir des sentiers battus. De la même façon, face à un patient aux antécédents de « maladie rare », sa connaissance des complications propres à la pathologie lui permettra d'avoir un coup d'avance et surtout de ne pas occulter certaines d'entre elles qui nécessiteraient une intervention thérapeutique urgente ou spécifique. La complexité de l'enquête diagnostique aux urgences nécessite tout particulièrement d'avoir cette ouverture d'esprit. Cet ouvrage en est le témoin mais également le support dans l'exercice au quotidien.

Pr Pierre Hausfater
Service des Urgences, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Université Pierre et Marie Curie, 75013 Paris