

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

N°35

2005

L'inflammation



BIOFORMA

FORMATION CONTINUE DES BIOLOGISTES



Chère Consœur, Cher Confrère,

Il est important aujourd'hui pour moi de rendre un hommage particulier aux auteurs de ces Cahiers de formation que nous vous adressons régulièrement depuis plus de dix ans. Cahiers unanimement appréciés de tous en France, en Euro Méditerranée et, grâce à Internet, consultés par nos confrères francophones dans le monde.

Ce 35^e cahier, élaboré sous la houlette de notre ami le professeur Bernard Genetet est un modèle, parce qu'il réalise les trois objectifs que nous nous sommes assignés :

- vous apporter une information de toute première actualité sur un sujet très difficile,*
- soutenir le dialogue que nous devons conduire entre le biologiste et le praticien,*
- et enfin donner au biologiste ce complément de formation dont il a besoin pour affiner et compléter sa formation de bio-pathologiste.*

Ce dernier objectif est désormais pour nous majeur, il est par définition celui qui assurera au Biologiste praticien ce rôle d'expert qu'il lui faut acquérir parmi ses collègues de la chaîne de santé.

Les Professeurs Bernard et Noëlle Genetet l'ont compris, puisque l'un, avec ses co-auteurs, met à notre disposition ce document de très grande valeur, et l'autre prépare un cahier sur "le suivi d'un immunodéprimé". Ces scientifiques reconnus nous accompagnent depuis le début dans l'essor et le développement de Bioforma. Ils nous entourent de leurs conseils avisés et donnent au Conseil Scientifique de Bioforma la marque de la qualité que nous voulons apporter au Confrère Biologiste. A travers eux et avec toutes les personnalités de ce Conseil Scientifique, Bioforma est devenu cet outil indispensable de formation que les Biologistes attendaient. Cela nous a permis, ces dix dernières années, de rassembler plus de 130 auteurs éminents qui vous ont transmis leur savoir, et de partager le mieux possible ce que notre spécialité a de formidable, c'est-à-dire son perpétuel mouvement vers la connaissance.

Oui, c'est bien cela l'essentiel de notre mission : rassembler et partager le savoir, pour toute la communauté des Biologistes qui attendent de Bioforma ce supplément de fierté.

Que les auteurs de ces cahiers en soient tous ici remerciés.

Adrien BEDOSSA

Président

230, boulevard Raspail
75014 Paris

Tél. 01.56.54.39.39

Fax : 01.56.54.39.30

site internet : www.bioforma.net

E-mail : bioforma@wanadoo.fr

Association régie par la loi de 1901

siret : 391 155 744 00025

code APE : 8040

Liste des auteurs

■ Marie-Christine Béné

*Professeur en Immunologie de Nancy 1 (Médecine) - Praticien hospitalier
Laboratoire d'Immunologie du Centre Hospitalier Universitaire
Faculté de Médecine de Nancy
BP184 - 54500 Vandoeuvre Les Nancy*

■ Gilbert-Charles Faure

*Professeur en Immunologie de Nancy 1 (Médecine) - Praticien hospitalier
Chef de Service de Nancy 1
Laboratoire d'Immunologie du Centre Hospitalier Universitaire
Faculté de Médecine de Nancy
BP184 - 54500 Vandoeuvre Les Nancy*

■ Bernard Genetet

*Professeur Emérite en Immunologie de Rennes 1 (Médecine)
Ancien membre du Comité SP HM du Conseil de l'Europe
Membre du Conseil Scientifique de Bioforma
Membre du Comité d'Ethique du CERAD
Expert honoraire agréé près la Cour de Cassation
28 rue Baudelaire - 35700 Rennes*

■ Marie-Nathalie Kolopf-Sakda

*Maître de conférences en Immunologie de Nancy 1 (Médecine) - Praticien hospitalier
Laboratoire d'Immunologie du Centre Hospitalier Universitaire
Faculté de Médecine de Nancy
BP184 - 54500 Vandoeuvre Les Nancy*

■ Aleth Perdriger

*Professeur de Rhumatologie de Rennes 1 (Médecine)
Praticien hospitalier, Service de Rhumatologie
Centre Hospitalier Universitaire de Rennes
BP 90347 - 35203 Rennes Cedex*

L'inflammation

Ouvrage réalisé sous la direction du
Professeur Bernard Genetet

SOMMAIRE

CHAPITRE I L'inflammation : généralités, définitions et mécanismes	9
Avant-propos : définitions et réflexions	10
Données fondamentales	17
Données générales : Morphologie de la réaction	19
La R.I.A.....	20
La R.I.C.	23
Les signes cliniques et biologiques de l'inflammation	25
Les signes cliniques.....	25
Les signes biologiques.....	26
<i>La biologie de l'inflammation</i>	26
<i>Hémogramme, VS, électrophorèse des protéines,</i>	26
<i>PCR, Protéines.</i>	27
<i>La biologie en cours de développement</i>	28
Les cellules de l'inflammation :	29
<i>Polynucléaires neutrophiles, monocytes-macrophages,</i>	29
<i>Mastocytes, Polynucléaires éosinophiles, Polynucléaires</i>	34
<i>Basophiles.</i>	35
Essai de synthèse	36
Les facteurs déclenchants	36
Dynamique résumé de la réaction	36
Conclusion : du fondamental à la pratique	38
CHAPITRE II Inflammations muqueuses et analyses de laboratoire	41
Introduction	42
Les muqueuses céphaliques	45
L'œil	45
Le nez.....	46
L'oreille.....	47
L'oropharynx.....	48
Système immunitaire muqueux respiratoire pulmonaire	54
Les bronches.....	54
Le parenchyme pulmonaire.....	56

La glande mammaire	59
Système immunitaire muqueux du tube digestif	60
L'œsophage	61
L'estomac	61
L'intestin grêle	63
Le colon	65
Le système génito-urinaire	66
La vessie.....	66
Le système génital.....	67
Conclusion	68
CHAPITRE III Pathologie inflammatoire rhumatismale	75
<hr/>	
Généralités	76
Classification	76
Les maladies de systèmes.....	76
Les spondylarthropathies.....	77
Les vascularites	78
Sémiologie de la pathologie rhumatismale inflammatoire	78
La douleur inflammatoire.....	78
L'impotence fonctionnelle	79
Sévérité de la pathologie inflammatoire rhumatismale	79
Les maladies de système	80
La polyarthrite rhumatoïde	80
Définition.....	80
Terrain	80
Manifestations cliniques révélatrices	80
Les manifestations associées.....	81
Examens du diagnostic	82
Critères diagnostiques	84
Principes du traitement.....	85
Le syndrome de Gougerot-Sjögren	87
Définition.....	87
Terrain	87

SOMMAIRE

Manifestations cliniques révélatrices	87
Manifestations associées	88
a)- Les signes généraux	88
b)- Les manifestations extra-glandulaires	88
Les examens du diagnostic	89
Critères diagnostiques	90
Principes du traitement	92
Le lupus érythémateux systémique	93
Définition	93
Terrain	93
Manifestations cliniques révélatrices	93
Les manifestations associées	94
Les examens du diagnostic	96
Critères diagnostiques	97
La prise en charge médicale	97
Le syndrome des antiphospholipides	99
Définition	99
Terrain	99
Manifestations cliniques révélatrices	99
Les éléments du diagnostic	99
Principe du traitement	100
Sclérodermie systémique et syndrome de CREST	101
Définition	101
Terrain	101
Manifestations cliniques révélatrices	101
Manifestations associées	102
<i>le syndrome CREST</i>	102
<i>les formes systémiques</i>	103
Les éléments du diagnostic	103
Critères diagnostiques	104
Principe du traitement	104
Polymyosite et dermatopolymyosite	105
Définition	105
Terrain	105
Manifestations cliniques révélatrices	105
Manifestations associées	107
Eléments du diagnostic	107

Critères diagnostiques.....	108
Principe du traitement.....	108
Syndrome de Sharp ou connectivite mixte.....	110
Définition.....	110
Terrain.....	110
Manifestations évocatrices.....	110
Manifestations associées.....	110
Éléments du diagnostic.....	111
Critères diagnostiques.....	111
Principe du traitement.....	111
Maladie de Still de l'adulte.....	112
Définition.....	112
Terrain.....	112
Manifestations cliniques révélatrices.....	112
Manifestations associées.....	113
Éléments du diagnostic.....	114
Critères diagnostiques.....	114
Principe du traitement.....	115
Les Spondylarthropathies.....	116
Manifestations des spondylarthropathies.....	116
Définition.....	116
Terrain.....	116
Les manifestations cliniques des spondylarthropathies.....	117
<i>Le terrain génétique.....</i>	<i>117</i>
<i>Les manifestations cliniques.....</i>	<i>117</i>
<i>Atteinte rachidienne.....</i>	<i>117</i>
<i>Les atteintes articulaires.....</i>	<i>117</i>
<i>Les entésopathies.....</i>	<i>118</i>
<i>Les manifestations extra-articulaires.....</i>	<i>119</i>
<i>a)- manifestations extra-articulaires des spondylarthropathies.....</i>	<i>119</i>
<i>b)- manifestations extra-articulaires dans le cadre des maladies associées.....</i>	<i>119</i>
Les éléments du diagnostic.....	120
Les critères diagnostiques des spondylarthropathies.....	121
<i>Les critères de l'ESSG.....</i>	<i>121</i>
<i>Les critères d'AMOR.....</i>	<i>123</i>
Principe du traitement.....	124
<i>Le traitement médical.....</i>	<i>124</i>
<i>Rééducation fonctionnelle.....</i>	<i>124</i>
<i>Traitements spécifiques.....</i>	<i>124</i>

SOMMAIRE

Le rhumatisme psoriasique	125
Définition	125
Terrain	125
Les manifestations cliniques du rhumatisme psoriasique	125
Les éléments du diagnostic	127
Principes du traitement	127
Les vascularites	129
Pseudo-polyarthrite rhizomélisque et maladie de Horton	129
Pseudopolyarthrite rhizomélisque	129
Définition	129
Terrain	129
Les manifestations cliniques révélatrices	129
Les éléments du diagnostic	130
Les principes du traitement	130
Maladie de Horton	131
Définition	131
Terrain	131
Les manifestations cliniques révélatrices	131
Les manifestations cliniques de la maladie de Horton	131
<i>Les manifestations de vascularite</i>	131
<i>Les manifestations cliniques associées</i>	131
<i>Les complications révélatrices</i>	132
Les éléments du diagnostic	132
Les critères diagnostiques	133
Le principe du traitement	133
Les autres vascularites	135
La périartérite noueuse	135
Définition	135
Le terrain	135
Les manifestations cliniques évocatrices	135
Les manifestations cliniques associées	135
Les éléments du diagnostic	136
Les critères diagnostiques	136
Le principe du traitement	138
Le syndrome de Churg Strauss	139
La granulomatose de Wegener	139

L'inflammation : généralités, définitions et mécanismes

Professeur Bernard Genetet

CHAPITRE I

Avant-propos, définitions et réflexions

Il apparaît opportun dans le cadre du présent cahier -et ce, avant de décrire très précisément les différentes formes, les mécanismes conduisant à l'inflammation - de situer les différents sens donnés *d'une part* au terme lui même et *d'autre part* à la compréhension, à l'approche que chacun de nous a du processus et de son inscription globale dans les mécanismes de défense du monde animal dans le domaine biologique et enfin de son rôle dans la pathologie (qui est plus volontiers notre domaine). Ceci explique la "consultation" non seulement des "dictionnaires " mais de nombreux ouvrages qui nous sont familiers.

Dans un second temps l'inflammation sera brièvement considérée au sens historique et eschatologique du mot mais surtout du fait.

Si l'on en croit le "Petit Larousse", et pour s'en tenir au sens médical, "l'inflammation est l'ensemble des phénomènes de défense de l'organisme contre une agression (traumatisme, infection etc...) pouvant se manifester par différents signes (douleur, tuméfaction, chaleur, rougeur etc...)".

Quant au "Petit Robert", il est plus précis, rappelant qu'au quatorzième siècle, le mot latin "inflammatio" traduisait aussi bien une "grande chaleur" qu'une "grande excitation". La première explication mais en dehors du "monde médical" conduisait à comprendre "incendie".

Plus près de nous, la définition classiquement donnée souvent par les biologistes est : "Ensemble des réactions locales provoquées par des agents physiques, chimiques ou des germes pathogènes" et il est précisé "l'inflammation est une réaction défensive de l'organisme évoquant la rougeur, les signes et les poussées de "chaleur rouge" (érythème, congestion) douleur, tuméfaction (œdème-congestion). Il est rappelé aussi certains aspects ou conséquences du "fait" inflammatoire dues à une sensibilisation (allergie), voire à une inflammation purulente (abcès, emphyseme, furoncle, panaris, phlegmon etc...).

Il découlera de ce qui précède, la définition des médicaments qui combattent l'inflammation ce sont les anti-inflammatoires et les anti-phlogistiques.

Ces définitions permettent de fait de mieux comprendre la signification du mot dans notre langage journalier, définitions qui ajoutent classiquement : "état caractérisé par la tumeur, la rougeur, la chaleur et la douleur" ce qui explique, plus physiologiquement le phénomène : "l'inflammation est due à un afflux considérable de sang dans les vaisseaux sanguins".

D'une manière plus historique - et la consultation du "Dictionnaire historique" de la langue française (par Alain Rey) s'impose - Il est connu que "l'inflammation est d'abord décrite avec le sens figuré de "vive irritation", "colère", encore usité à l'époque classique, par exemple chez Molière. Il apparaît à la même époque dans l'usage médical repris du latin et aujourd'hui devenu courant".

Il est donc possible de retenir que la médecine s'est emparée du mot d'une manière récente, néanmoins à une époque où les réponses immunitaires (défenses, réactions ou tolérance) n'étaient ni connues et par voie de conséquence ni expliquées. Ce qui précède immédiatement, nous conduit succinctement à évoquer quelques "Moments d'Histoire" s'agissant de l'évolution des connaissances, et par la même, de la définition - la sémantique - du mot dans le monde socio-culturel qui est le nôtre.



Il est patent que "gonflement avec rougeur, chaleur et douleurs (rubor et tumor avec calor et dolor) sont des termes donnés par Celsus (et non Celsius) qui a vécu 30 ans avant JC et 38 ans après" lequel travaillait sur les effets de la réaction de l'organisme aux microbes. Celsus ne connaissait pas le darwinisme qui a suggéré que l'inflammation permettait à l'organisme de réagir aux contusions et aux coupures et que par ailleurs la douleur (phénomène d'inflammation), le gonflement (phénomène visuel) étaient nécessaires pour "informer" les individus (d'un danger) ce qui, par le processus de défense, étaient là pour éviter la disparition des espèces lors des épidémies. Il s'agira des "signaux de dangers" ainsi que les reconnaissent les immunologistes. Il sera argué que ceci rejoint la conception déterministe de l'existence...

Il est intéressant de noter que les "signaux" sont présents pour protéger l'intégrité de notre "Moi". C'est de cette appréhension que sont nés les concepts d'immunité et d'infection. Dans le premier cas, il s'agit de *victoires* (grâce aux "armes" : cellules et molécules) et dans le second cas, de *défaites*, les "armes" ayant été insuffisantes pour nous protéger et en pratique le "microbe" - (terme inventé au XIX^e siècle par Sedillot)- ayant pris le "dessus".



C'est à ce "moment" que nous passons de la physiologie à la pathologie pour s'en tenir au sens général du présent cahier.

A ce "moment" - et toujours dans le même contexte, vont apparaître entre autres les noms de Pasteur, de Koch, de Metchnichoff, d'Ehrlich- et plus près de nous de Mc Farlane, de Dausset, Snell, Benacerraf puis également de Doherty et Zinkernagel, et enfin de Tonegawa lequel a su (grâce aux outils de la biologie moléculaire) expliquer des mécanismes jusqu'alors souvent supputés. Par la suite - et nous en sommes rendus à ce niveau - les chercheurs ont orientés leurs travaux *vers les relations* entre les molécules (au sens large du terme) produites par la réponse immunitaire - favorable ou défavorable sur le plan somatique- et *les réactions* physiologiques de chacun de nous. Il est vrai que les connaissances dans le domaine génétique (ARN-ADN) ont, non seulement "expliqué" une grande partie de nos origines, mais de plus permis la compréhension de processus jusqu'ici mal compris et par voie de conséquence seulement supputables, et quelque peu aléatoires.

Avant d'amener le biologiste-lecteur à s'interroger sur la vision de l'interniste par rapport à celle de l'Immunologiste, et en transition, il est possible eu égard à ce qui précède, de retrouver le "Larousse" mais cette fois "médical", qui donne quant à lui, les informations classiques, habituelles mais adaptées au grand public.

Ceci traduit nécessairement une définition restrictive -du moins orientée- du terme. La dernière édition du "Dictionnaire Médical" citée en entier (ouvrage qui est quelquefois intéressant à connaître dans le "dialogue" entre le praticien et le biologiste responsable d'un L.A.M d'une part et les patients d'autre part) explique ce qui suit.

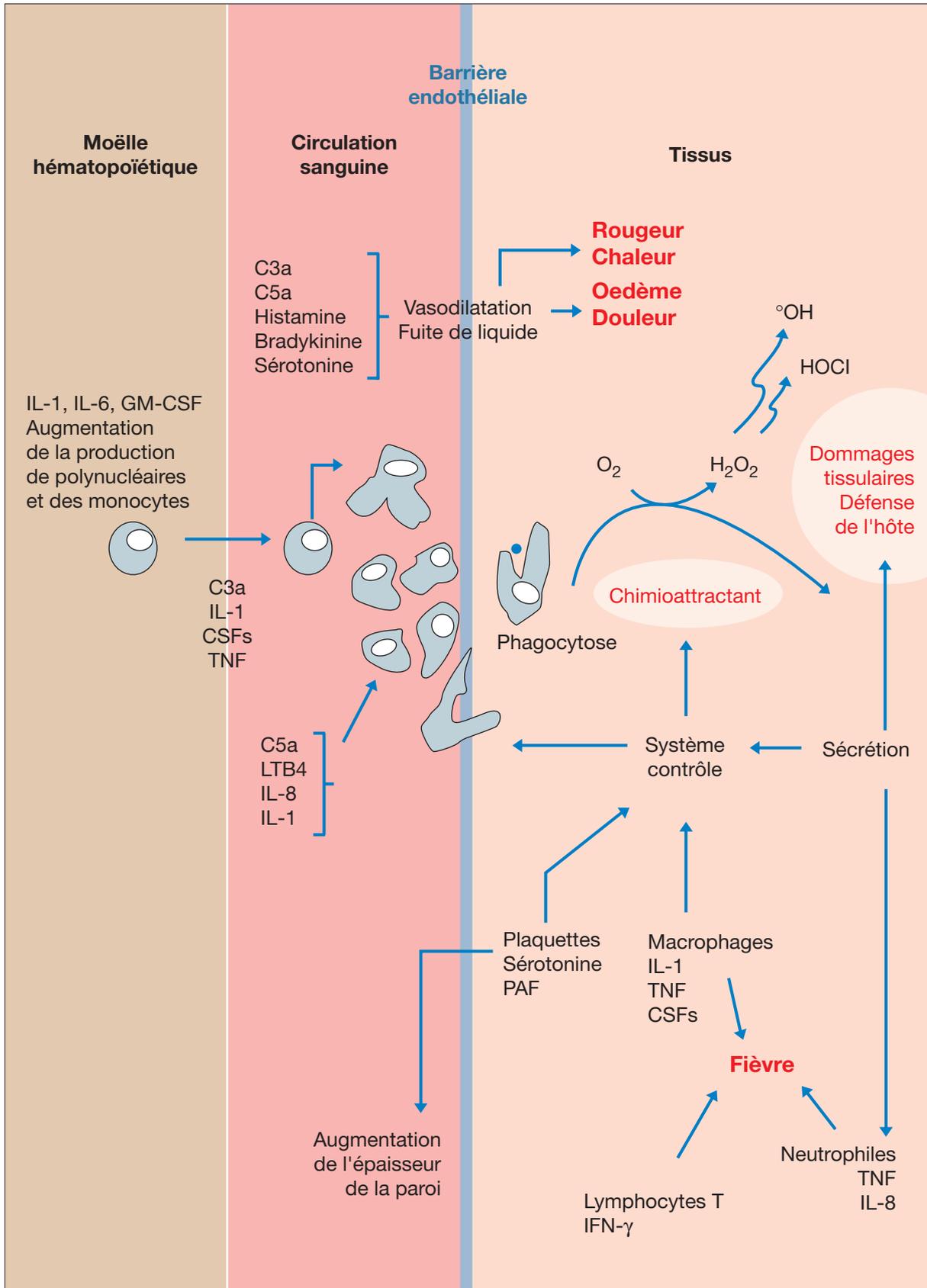
"l'inflammation est une réaction focalisée d'un tissu consécutive à une agression. Une inflammation se manifeste par quatre signes majeurs : rougeur, chaleur, tuméfaction (gonflement), douleur. Lorsqu'un tissu subit une agression, des cellules, les mastocytes libèrent de l'histamine et de la sérotonine, qui stimulent la vasodilatation dans la partie infectée, ce qui provoque rougeur et chaleur. Les capillaires (petits vaisseaux sanguins) laissent échapper du liquide qui s'infiltré dans les tissus, entraînant un gonflement et causant une sensation douloureuse, provoquée par la stimulation des terminaisons nerveuses locales. L'inflammation s'accompagne généralement d'une augmentation des globules blancs qui contribuent à l'assainissement et à la restauration des tissus endommagés. Elle constitue donc une réaction de défense de l'organisme contre les agressions. Lorsque l'inflammation est trop importante pour régresser spontanément, on la combat avec des corticoïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens".

Quoique restrictive la longue définition précédente contient d'une manière stéréotypée, les éléments essentiels qui seront définis et approfondis dans le présent chapitre.



A vrai dire, dans le domaine des définitions, la "consultation" des Hématologistes (considéré en l'occurrence comme des internistes) si elle s'impose, est peu fructueuse, si l'on ne se réfère pas au concept d'*anémie inflammatoire*. Ce type de pathologie entre dans la définition globale des anémies et plus particulièrement dans le cadre des anémies hypochromes. Encore que, quelque peu "éloignées" du présent manuel, ces anémies sont intéressantes à connaître, d'autant plus, que le biologiste est souvent amené à explorer certains déficits, notamment en fer. Ces anémies, en général "mixtes" font intervenir divers mécanismes (constitutifs) de l'inflammation et elles s'observent (ceci est développé par ailleurs) dans les connectivites (dans les arthrites rhumatismales notamment), dans les cancers, les infections chroniques - et ceci sera également développé ultérieurement - dans des pathologies d'origines diverses.

Dans les cas précités, il existe des troubles du métabolisme du fer, en fait, une rétention de ce dernier par les macrophages, mais par définition, un macrophage n'est qu'un monocyte "activé".



extrait de : Immunologie (4^e édition) Genestet N., coord. © Technique et Documentation, 2002

Figure 1 : Événements non spécifiques de l'inflammation.

Sur un autre plan, il est connu que la "consommation" incontrôlée de certains anti-inflammatoires (ce qui indirectement nous ramène au sujet traité) peut conduire à des hémorragies, lesquelles vont expliquer la baisse du nombre de globules rouges. Dans ce domaine, le rôle des cytokines dans la production de l'érythropoïétine sera l'objet d'une description particulière, ceci étant particulièrement intéressant dans la constitution des anémies de l'arthrite rhumatoïde. Dans ce cas, l'affection est globale, mais le laboratoire a un rôle important à jouer dans l'explication rationnelle de la pathologie en cause et par voie de conséquence sur ses "effets" périphériques s'agissant de l'érythropoïèse. Sur le plan pratique, qui en découle, il sera écrit que l'anémie des maladies inflammatoires est souvent normocytaire, microcytaire avec une réelle et fréquente hyposidérémie.

Ce qui précède, a pour conséquence - et entrant dans la normalité du dialogue entre les médecins et les biologistes - de faire en sorte qu'en cas d'hésitation, les dosages de la ferritine et de la transferrine plasmatiques sont à réaliser. Ce qui élargit, de fait, la problématique inflammatoire.



La transition s'impose entre ce qui précède et l'explication possible des phénomènes inflammatoires plus particulièrement dans le contexte global de l'immunité. La transition passe nécessairement par la conception (ou les conceptions) qu'ont de l'inflammation, les immunologistes. Il y a plusieurs dizaines d'années il était dans la plupart des manuels de référence (essentiellement de langue française), question d'inflammation, mais en quelque sorte morcelée, comme processus n'existant pas en soi. Ce morcellement donnait l'impression que l'inflammation était un phénomène obligatoire, mais dont l'ignorance des mécanismes intimes conduisait non pas à une sorte d'escamotage de l'entité, mais du moins à une simple évocation descriptive dans divers chapitres. En soi, le phénomène inflammatoire, s'il était décrit (et nous regrouperons en ceci, les définitions initiales intégrées dans les chapitres de ce manuel) ne constituait pas une réalité en soi nécessaire à la notion de défense de l'organisme. La biologie moléculaire et la connaissance du "langage" cellulaire (et des réactions induites) ont fait que désormais, il est connu par quels mécanismes réactionnels l'organisme réagit à une agression. Le "système inflammatoire" va alors globalement se mettre en place dès lors que l'organisme doit se défendre. Dans cet ensemble, Darwin est présent et la survie de l'espèce animale (pour s'en tenir à elle seule) est assurée, du moins expliquée.



Ce qui suit désormais se réfère aux manuels que les biologistes actuels ont à des degrés différents utilisés dans le domaine habituel de leur métier.

En premier lieu, nous consulterons le remarquable livre de 1205 pages qui est le "Traité d'Immunologie" de Jean-François Bach (1993). Dans ce "manuel" aucun chapitre n'est dédié à l'inflammation mais une analyse rapide, se reportant à l'index final, explique le rôle des cellules phagocytaires, des anaphylotoxines, des IgE, *sur le plan fondamental*. *Sur le plan pratique*, il sera développé le rôle de l'inflammation dans le rejet des greffes (rôle absolument et initialement primordial dès lors que les cellules et anticorps sont présents et "agressifs") et dans les maladies rhumatologiques. Toutefois - il est nécessaire d'y insister - aucun chapitre globalisant et intrinsèque ne figure dans ce Traité.

Cependant très vite - et le rôle de la biologie moléculaire a été primordial - la conception globale (c'est à dire "l'extraction" du fait inflammatoire isolé d'un fait complexe et immunitaire) va conduire à ce que les "livres" consacrent désormais *un chapitre spécifique* à la réaction inflammatoire. Ceci a conduit, à ce que soient différenciées *les inflammations aiguës et les inflammations chroniques*. Il s'est agi en fait d'une révolution conceptuelle, qui nous explique pourquoi par exemple, la quatrième édition en 2002 du manuel "Immunologie" (cf. bibliographie) dirigé par Noëlle Genetet consacre son chapitre 13 à la seule réaction inflammatoire. Il est d'ailleurs intéressant de se souvenir que la première édition du même document en 1988, n'était nullement conçue pour la mise en relief de l'inflammation. Dans ce treizième chapitre, l'auteur se veut non seulement descriptif en différenciant la réaction inflammatoire aiguë de la réaction inflammatoire classique, mais définit, précisément ce que sont les facteurs déclenchants, initiateurs de la réaction pour conclure à la description et aux rôles des médiateurs. L'auteur nous fait alors entrer dans le monde actuel - et en pleine évolution (ce qui peut quelquefois conduire à des problèmes de compréhension globale) - des cytokines.

Ce chapitre dans la partie précitée, explique non seulement le rôle des molécules sur les cellules endothéliales, mais sur le foie et le système nerveux central.

Le SNC est de fait brièvement entrevu, mais ceci justifie l'intervention des psychiatres dans un domaine globalement immunitaire. Ceci rejoint les recherches sur le rôle de l'environnement dans la genèse de l'être. Ce qui précède immédiatement constitue un "chapitre" pouvant à lui seul, être le sujet d'un manuel universel...

Données fondamentales

Dans ce qui précède, il a été essayé d'insérer la réaction inflammatoire dans l'Histoire, dans l'évolution des idées et des concepts.

Mais par définition, ce qui est écrit ci-dessus, est incomplet, voire insatisfaisant, encore que le dernier développement ait permis d'intégrer le "fait inflammatoire" dans le "fait immunologique" et par voie de conséquence dans notre système de pensée.

C'est pourquoi dans ce qui va suivre, les définitions et les explications développées sont habituellement celles fournies aux étudiants et/ou internes - via le cursus universitaire actuel - qui s'intéressent à la pratique biologique. Les définitions et explications qui vont suivre engendrent cependant quelquefois via la formation continue, un certain conflit de "générations". Il est heureux dans ce domaine, que les regroupements importants des laboratoires aient non seulement intégré le problème posé mais par nature, permis les échanges d'idées. BIOFORMA constitue à ce point de vue un exemple probant.

Notre métier, au delà de l'éprouvette symbolique ou de l'appareil sophistiqué est un métier de dialogue. Le biologiste est indispensable à l'établissement précis du diagnostic, dans lequel le clinicien joue un rôle primordial. Ceci étant - certains le regrettent- sans les résultats des analyses (qu'il a lui même prescrites), le clinicien, non seulement serait quelque part "démuni" mais serait "retardataire" non seulement, dans la "préhension globale" des faits pathologiques, mais dans l'institution du traitement le plus approprié. Devant un accidenté qui a saigné, arrivant en état de choc et exsangue, le clinicien n'a nullement besoin de recourir au savoir de son collègue biologiste. La situation est déjà plus compliquée quand le patient est déshydraté même s'il est quelquefois élémentaire de connaître le pourquoi d'un tel état, lequel peut être observé, sans conduire à trop d'état d'âme, devant un enfant qui a séjourné dans une voiture laissée en plein soleil et qu'il y a canicule. Réhydrater s'impose, mais dans cette situation, il importe de savoir, d'apprécier les conséquences physiologiques, et de fait souvent physiopathologiques consécutives à la déshydratation cliniquement observable.

Dans ce domaine, les analyses, imposent en amont, *le dialogue* et en aval, *l'interprétation des résultats*. A ce moment, le "dialogue", s'il n'a pas été de règle, est absolument indispensable, d'où la nécessité pour le biologiste d'intégrer "ses résultats" dans la science du moment. Ce qui signifie la nécessité pour lui d'entretenir dans tous les domaines, son savoir, son savoir-faire, sans doute, mais aussi son savoir-dire le plus objectif possible.

Le développement qui suit s'inscrit dans cette logique constructive interniste-biologiste. Ceci est d'autant plus important que récemment, une "Société" située en Europe a déclaré avoir mis au point des méthodes d'interprétation des résultats de L.A.M (la finalité étant de faire en sorte que le praticien adapte le traitement au bilan biologique)...

Données générales : Morphologie de la réaction

Dans ce qui suit une description d'ensemble de la réponse (ou réaction, le mot étant plus adapté aux évènements) inflammatoire sera donnée. Dans un second temps, le rôle des différents facteurs intervenants sera développé.

Ainsi que ceci a été déjà évoqué, la réaction inflammatoire est schématiquement, un processus de défense et de protection de l'humain dans le cadre restrictif - car il s'agit du monde animal - qui nous concerne et ce quelque soit le type d'agression. Retenons d'entrée que cette agression n'est pas limitée à la seule infection. Ainsi par définition un traumatisme banal n'est pas systématiquement infectieux et cependant il initie la réaction. Pour que réaction il y ait, il n'est nullement nécessaire que de profondes altérations ou destructions tissulaires soient constituées, le phénomène étant par définition général et non réservé aux agressions sévères. D'évidence, dans les cas courants et dans la conception sociétale habituelle, la réaction s'installe pour éliminer dans le cas les plus simples, l'agresseur. Au sens large, il s'agit alors des microbes, des parasites et des tissus lésés. Dans ce sens, la réaction est donc bénéfique pour l'organisme, d'autant plus, et il faut y insister que l'inflammation est synonyme de "reconstitution", ce qui est par voie de conséquence "bénéfique" pour l'être. Cette reconstitution est "ad intégrum". La réaction n'est toutefois bénéfique que jusque à un certain point puisque la persistance sur le site de "l'agent" initiateur (une bactérie par exemple) va conduire à la pérennité de la réponse et ses conséquences. C'est ainsi qu'une réaction aiguë va devenir chronique. Ceci est le cas - très réel - dans les phénomènes auto-immuns et dans l'allergie. On peut retenir de ce qui précède que la réaction immunitaire (insistons sur le fait que l'inflammation en est partie constituante) entre dans le cadre de l'immunité naturelle non-spécifique. La définition est certainement un peu élémentaire et peu démonstrative mais elle est habituelle eu égard aux connaissances actuelles. En effet, et il en sera question ci-dessous, tout spécifique qu'elle soit, la dite réaction conduira généralement à l'institution d'une réponse immunitaire spécifique. Cette dernière a pour finalité d'aboutir à la neutralisation puis la

destruction du germe et de ses effets délétères, puis au retour à la normale. Cette réaction est loin d'être simple et à partir de cellules primitivement concernées, conduit à la libération par ces dernières des médiateurs dont la finalité est d'amplifier les mécanismes initiateurs mais également de solliciter les autres systèmes homéostasiques. Nous citerons les lymphocytes, l'hémostase et la coagulation, les cytokines. Ceci est élémentaire, car l'induction par des mécanismes souvent mal explicités, fait que le système nerveux central est nécessairement concerné. L'inflammation, système de défense s'avère donc être complexe, ce qui peut expliquer l'importance des syndromes inflammatoires en pratique courante d'autant que la défaillance ou la désorganisation du système inflammatoire peut avoir des conséquences dramatiques. Il s'agira alors de défaillances multiviscérales à l'origine très souvent de la mort.

Morphologie de la réaction aiguë

Il ne sera pas dans ce domaine, revenu sur le visible, d'autant plus qu'il est historique et plusieurs fois mentionné dans le présent article. Le visible cela signifie tumor-calor-rubor-dolor mais il ne s'agit que d'une phase élémentaire, du moins simple à priori. Cette phase va s'expliquer par "l'invisible" désormais bien connu. Mais pour ce faire, un plan didactique s'impose en différenciant les deux formes de réactions et dans ce domaine envisageons, *la réaction aiguë*.

Celle ci se constitue en trois phases :

La **phase vasculaire** immédiate, très courte,

La **phase cellulaire** qui résulte de la mobilisation de nombreuses cellules, son rôle primordial est de permettre en quelques heures, de faire disparaître les tissus lésés et enfin,

La **phase de résolution**, en fait de cicatrisation synonyme de reconstitution des tissus (quelques jours).

Chacune des étapes précitées mérite une description plus précise, qui témoigne de la complexité des processus et de l'imbrication rapide de ceux-ci.

La phase vasculaire

Il s'agit d'une *vasoconstriction artériolaire*, très brève de quelques secondes à inscrire dans le cadre des phénomènes réflexes de l'organisme. Elle est due à l'action du système sympathique, et est très rapidement ressentie puisque douloureuse (dolor) douleur, expliquée par la libération d'histamine, de sérotonine et de kinine. Cette constriction n'est pas innocente sur les plaquettes présentes dans la circulation, laquelle est perturbée. Ces plaquettes vont alors s'activer. Très vite à cette vasoconstriction, va faire suite une vasodilatation des vaisseaux sanguins. Le débit local est augmenté et la perméabilité des capillaires est exacerbée, ce qui explique l'extravasation des cellules sanguines. Il s'agit entre autre de la diapédèse, c'est à dire migration de ces dernières vers les tissus.

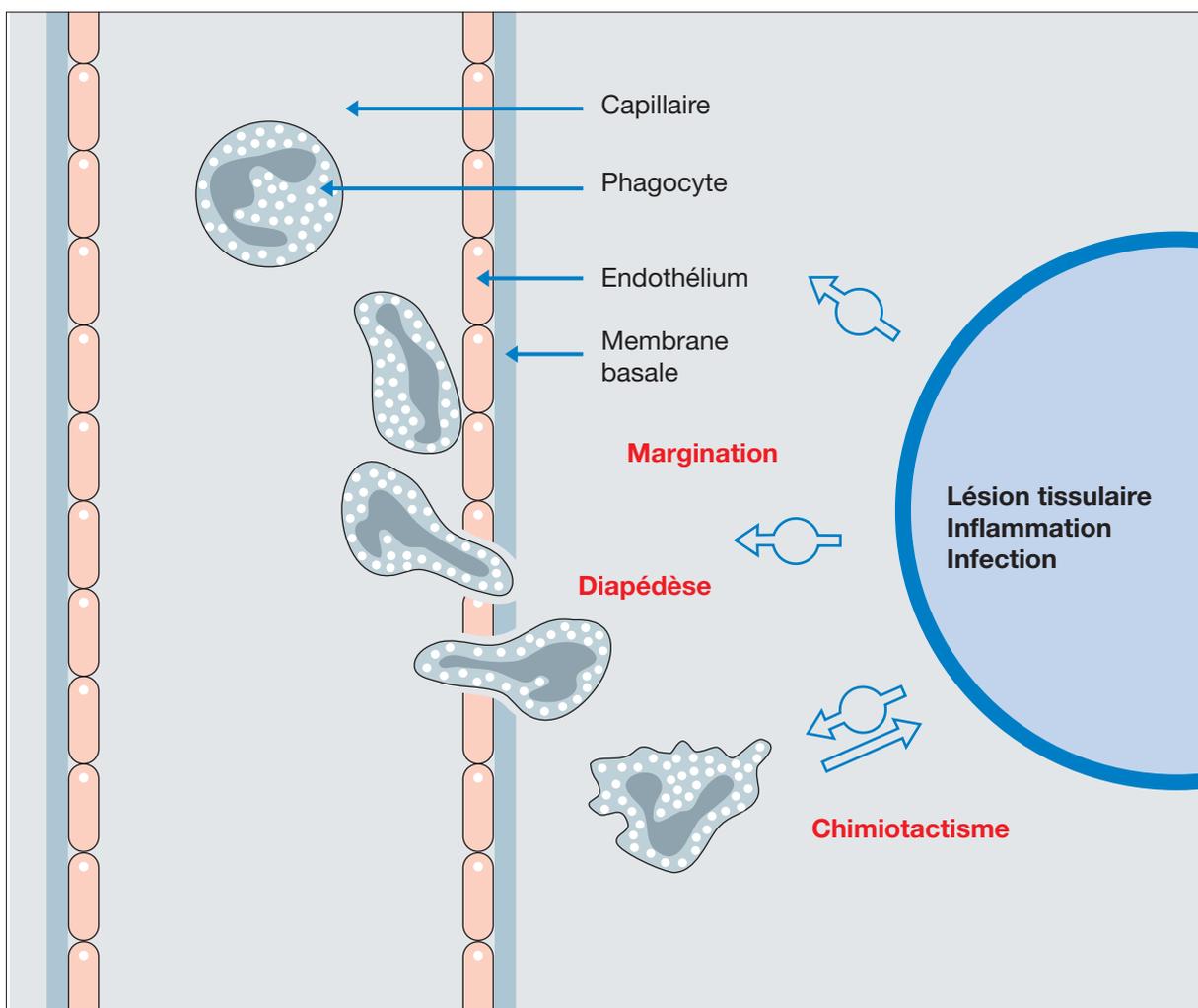
Ce qui précède explique en partie la constitution de la chaleur (calor) et de la rougeur (rubor). La migration des cellules s'accompagnant d'un transfert de plasma crée en fait la tumeur ou l'œdème (tumor). Rappelons à ce sujet, que l'excitabilité des terminaisons nerveuses en est la conséquence et va conforter le processus douloureux.

Sur un plan quelque peu philosophique (le premier temps de la réaction ne pouvant guère être visuel, du fait du positionnement de la réaction), cette douleur est d'importance puisqu'elle avertit l'organisme - en fait la personne - d'un fait qui peut être éventuellement contrôlé par la prévention. Il sera revenu sur ce point, mais l'altération pariétale conduit à l'apparition des récepteurs "de novo" comme l'ELAM1 (Endothélial leucocyte adhesion molecule 1), de l'ICAM1 (Intercellular adhesion molecule 1), lesquelles ayant pour mission d'accentuer les phénomènes d'extravasations cellulaires décrits ci-dessus.

La phase cellulaire

Une notion d'importance doit toujours être présente à l'esprit : c'est l'installation rapide de ces événements et l'inéluctabilité du processus. Dans ce cas, l'afflux des cellules, fait que celles-ci vont d'abord se marginaliser sur le site de l'agression en environ une trentaine de minutes. C'est à ce moment que l'observateur pourra constater "in situ" la présence de polynucléaires neutrophiles, lesquels sont plaqués le long des cellules endothéliales de l'endroit concerné. Mais, on le sait, ces cellules ne se fixent pas et vont traverser la paroi,

grâce à de nombreux facteurs attractants comme l'IL8 par exemple. Ces cellules ont un rôle important à jouer et l'on retrouve les connaissances habituelles et physiologiques à savoir les *mécanismes de phagocytose*. Ces cellules vont en effet ingérer les éléments lésés. Cette fonction n'est pas simple. Elle repose sur la dégranulation des composants internes de la cellule, jusqu'ici au repos. Ceci conduit à la sécrétion des protéases, de radicaux libres, d'élastase et de collagénase. Les possibilités des polynucléaires neutrophiles sont de deux ordres. Sur un plan simple, ces cellules vont contribuer à l'éradication des corps étrangers (s'il y a lieu) ou des tissus lésés (en cas de traumatisme par exemple). Dans ce type de situation, la réaction va s'arrêter mais ceci n'est pas toujours le cas et les macrophages (ou "monocytes activés") dont le pouvoir phagocytaire est important, vont intervenir. Ceci constitue le passage de la réaction inflammatoire proprement dite à la réaction immunitaire et la mise en chantier des processus inhérents.



extrait de : immunologie (4^e édition) Genetet N., coord. © Technique et Documentation, 2002

Figure 2 : Réaction inflammatoire : diapédèse.

La phase de résolution ou de réparation

Cette dernière sera plus ou moins importante et son intensité liée au degré de destruction cellulaire. A ce moment, les macrophages non seulement vont compléter l'action des polynucléaires neutrophiles, mais également jouer leurs rôles de "présentateur" de l'antigène et de réparateurs. Il s'agit de régénérescence due à des molécules comme les cytokines et les médiateurs dont le rôle est parfaitement "pré-déterminé". Au début, ce sont les cellules endothéliales qui vont elles mêmes réparer l'endothélium. Ceci est dû à diverses molécules, lesquelles agissent sur le stroma cellulaire. Il est alors question de collagénase I ou III. Si la destruction est plus importante, non seulement les macrophages vont participer à l'angiogénèse, bientôt remplacés par les fibroblastes, ces derniers produisant la fibronectine, la laminine et du collagène. Ce collagène est l'élément clef de la reconstruction. Dans la réaction aiguë, les vaisseaux, alors reconstruits, feront que cette dernière va s'arrêter.

Morphologie de la réaction inflammatoire chronique

Ce type de réaction s'observe en général lorsque les atteintes dues à la réaction aiguë ont été très importantes et la destruction cellulaire profonde. Elle commence nécessairement par le processus aigu mais à l'inverse de celui-ci, va se poursuivre dans le temps et ceci est d'autant plus réel que, par exemple, le germe va persister s'il s'agit d'une infection. Ceci autorise à écrire que la tuberculose pulmonaire notamment peut être considérée comme est une réaction inflammatoire chronique. En effet, le BK est quant à lui neutralisé parce qu'il est entouré des multiples éléments "inflammatoires" que sa présence a rassemblé (le granulome inflammatoire). Chacun sait que dans la tuberculose de ce type, la réaction s'effectue dans les tissus pulmonaires, créant la lésion destructrice du tissu fonctionnel. Il en est de même dans la lèpre (non léproïde) et dans la goutte. Dans ce dernier exemple, les cristaux d'urate entretiennent la réaction, laquelle est alors le siège de la présence des macrophages et des lymphocytes T et B ceci sera développé brièvement ultérieurement.

En clair, la réaction inflammatoire dans ce qui précède, (en fait la réponse immunitaire) a donc pour finalité d'exister quand une agression est durable. Ceci est connu depuis plusieurs siècles, mais la complexité des problèmes posés par l'explication a quelque peu amoindri le message significatif à savoir : la sauvegarde, la survie de l'espèce humaine. Résultant d'une attaque agressive qu'elle soit *endogène* (et nous sommes alors dans le contexte de l'auto-immunité) ou *exogène* (et nous retrouvons ce qui a été écrit ci-dessus à savoir le rôle des traumatismes) la réaction est donc nécessaire au sens darwinien du terme. Elle est par voie de conséquence et de ce fait, adaptée et nécessairement contrôlée. En l'absence de contrôle, du moins dans un rapport attaque/défense particulier, la réaction est elle même capable de devenir agressive. Ceci impose à l'interniste, de bien définir ses demandes au biologiste et dans de nombreux cas, ce dernier va démontrer l'origine du processus. C'est alors au clinicien de traiter, ceci pour aboutir à la guérison, souvent à la stabilisation, voire à l'échec pour le patient. Le domaine précédent est extrêmement vaste qui s'étend des maladies de système, aux pathologies thrombo-emboliques, aux cancers et aux syndromes au long cours. Ceci est l'explication du fait que dans certains cas, eu égard à la cause originelle, la réaction est non seulement tout d'abord aiguë, mais suraiguë, et se constitue en quelques minutes, et ce, d'une façon explosive. On peut alors citer le syndrome inflammatoire d'origine systémique mais également le choc septique, le syndrome respiratoire aigu de l'adulte (d'actualité récente), le syndrome d'écrasement, voire celui des brûlés. Tout ceci est par définition, du super aigu, qui relève de l'exceptionnel. Le problème posé par la chronicité est différent, le processus pouvant durer des années sans signe clinique pathognomonique probant. Dans notre monde de civilisation globalement occidentale, ce mode d'infection arrive immédiatement après les infections cardio-vasculaires et les cancers. Ceci s'explique d'ailleurs en grande partie par la longévité acquise (78 ans pour les hommes, 83 ans pour les femmes en 2005) au cours du temps. Nous entrons dans le domaine des troubles articulaires, de ceux de la muqueuse respiratoire et de la muqueuse digestive. Ceci est quelquefois dramatique lorsqu'il s'agit du système nerveux central, et nous pensons en particulier à la SEP (Sclérose en Plaques).

Les signes cliniques et biologiques de l'inflammation

Les signes cliniques

Les signes cliniques ont été antérieurement décrits et il n'y sera seulement que brièvement revenu.

Evoquons d'abord la triade **rougeur-œdème-douleur**.

Très rapidement après l'agression, la réaction vasculaire s'installe et le réflexe vasoconstrictif engendre la rougeur, d'autant plus que la vasodilatation consécutive explique l'œdème, tout autant que la chaleur. Lors de cette étape, les médiateurs vasoactifs (bradykinines, cytokines, sérotonine) jouent le rôle primordial. Quant à la douleur elle a été amplement expliquée par la stimulation incontournable des voies nociceptives. A ce sujet, il doit être écrit que la douleur en soi, sans aucune réaction inflammatoire préalable, peut entrer dans la définition de celle-ci par l'intermédiaire des neuropeptides stimulant les cellules présentes habituellement dans la réaction et la libération des médiateurs chimiotactiques ou vaso-actifs.

Outre les quatre signes cardinaux, il a été plusieurs fois signalé l'existence d'autres signes. Il sera cité la *fièvre*, expliquée par les médiateurs comme l'IL1, l'IL6, le TNF Alpha. Ces derniers sont actifs sur le centre de la thermo-régulation de l'hypothalamus. Pour ce qui concerne l'*asthénie* et les troubles éventuels du sommeil, ils sont liés à l'activité de certaines cytokines sur cette dernière glande. Les leptines, quant à elles, dès lors que leur taux réactionnel est élevé, font apparaître l'*anorexie* qui est alors expliquée et qui aura pour conséquence le possible amaigrissement (n'appelle-t-on pas le TNF Alpha, la cachectine !).

Les signes biologiques de l'inflammation

Ce chapitre est particulièrement intéressant pour le biologiste et sera divisé en marqueurs classiques et marqueurs plus exceptionnels.

La biologie de l'inflammation

L'Hémogramme

Cet examen est toujours demandé avec raison, car au minimum il éclaire le praticien sur la fonction *hématopoïétique* au sens large. Il permet sur un plan plus spécifique de retrouver le concept d'*anémie* inflammatoire chronique. Dans ce cadre, l'hyposidérémie (l'hémogramme étant associé au métabolisme du fer) est habituel, mais l'anémie n'atteint jamais des valeurs dramatiques encore que l'activité journalière de la personne atteinte n'en soit guère favorisée. Ce taux peut être aux environs de 8 g/dl et rarement inférieur. Mais paradoxalement, la ferritinémie peut être nulle voire diminuée. Ce qui explique la nécessité de toujours, en Hématologie, recourir à l'étude métabolique du fer. Cette recherche a de plus l'avantage de révéler la réalité d'une carence martiale, mais dont la responsabilité n'incombe pas obligatoirement à l'inflammation. L'hémogramme a de plus l'avantage de préciser non seulement le nombre d'hématies mais leur aspect global. A l'inverse, la connaissance du nombre de leucocytes, se révèle être d'interprétation délicate lorsque la clinique n'exprime pas la réalité d'un contexte particulier. Cependant, l'*hyperleucocytose* peut être liée à l'action de certaines cytokines, rencontrées dans l'inflammation. C'est ainsi que l'IL8 est active sur les polynucléaires neutrophiles, l'écotaxine agit sur les polynucléaires éosinophiles, sans omettre de citer le MCP1 (Monocyte Chemo Attractant 1) molécule très active sur les monocytes. Quant à l'*hyperplaquettose*, elle est plus rare d'autant que physiologiquement les taux de ces éléments sont très étendus. En fait, s'il y a augmentation elle est la résultante de l'interaction entre les plaquettes et les leucocytes sur l'endothélium cellulaire.

La vitesse de sédimentation

La mesure du temps mis par les globules rouges à descendre dans un tube - la VS - est très facilement réalisable, d'où sa prescription habituelle. Dans l'inflammation

- encore que ceci eut été passé sous silence jusqu'ici- les protéines de l'inflammation peuvent induire des troubles de la sédimentation érythrocytaire. De fait, elles peuvent être seules responsables d'où l'intérêt de la VS, car elles modifient profondément *la viscosité* de l'ensemble (viscosité expliquant à elle seule, la vitesse de chute des cellules). Mais le test, est considéré -avec raison- d'intérêt global, ce qui amoindrit sa valeur intrinsèque dans l'étude de l'inflammation. Les résultats anormaux ne sont nullement liés à la réalité d'une réaction inflammatoire. C'est pourquoi dans la règle, ces résultats ne sont pas considérés comme satisfaisants dans l'objet de ce chapitre.

L'électrophorèse des protéines

Toutefois, en parfait rapport avec ce qui précède, l'activité des cytokines - qui sont des protéines - engendre des modifications dans la quantité de ces protéines. C'est ainsi que l'IL6 agit très fortement sur la fonction hépatique et la réaction inflammatoire en amont n'est nullement innocente dans la synthèse protéique. Habituellement, ceci conduit à recourir, et surtout à sa signification, à l'électrophorèse.

Dans le principe et il sera rappelé que cette dernière permet de différencier cinq parties, dues au déplacement des protéines de l'anode vers la cathode. Il s'agit de *l'albumine* (33 à 50 g/l), des *alpha 1 globulines* (c'est à dire l'alpha 1 anti-trypsin, de l'orosomucoïde et de l'alpha 1 chymo-trypsin) le tout "pesant" 1g5 à 4g/l) ; des *alpha 2 globulines* (alpha 2 macroglobulines, l'haptoglobuline et des ceruloplasmines), l'ensemble d'un poids de 6 à 10g/l, ensuite nous trouvons des *beta 2 globulines* (avec la transferrine et le facteur C3, entre 6 et 13 g/l), enfin, en dernier lieu, des gammaglobulines. L'intérêt de ces dernières est dû au fait qu'elles contiennent les anticorps d'où la possibilité de diagnostiquer les maladies de Kalher et de Waldenstrom. Ce bref rappel permet de conclure en disant que généralement dans l'inflammation, le taux de l'albumine baisse alors que ceux des alpha 1 et alpha 2 globulines augmentent.

La mesure de la C.R.P (Protein C. Reaction)

Cette protéine est synthétisée globalement par le foie (elle comporte une part de glucides), et ce, en réponse à toute stimulation antigénique. Elle est donc nécessaire à l'homéostasie immunitaire dans laquelle s'inscrit, ce qui doit être rappelé, la réaction inflammatoire.

Cependant, ce qui restreint l'intérêt de la CRP, son taux n'est généralement pas significatif, permettant d'établir à partir de lui même un diagnostic et l'origine d'un syndrome. Classiquement, si les signes cliniques sont d'apparition récente (inférieur à 24h) la CRP élevée, il y a syndrome inflammatoire encore après 48 heures et le dosage n'est que de faible intérêt. Il peut être toutefois rappelé sinon établi que le dosage de la CRP en valeur intrinsèque et en continu dans le temps, montre un grand intérêt dans le succès (ou l'inverse) du traitement dans les grands syndromes inflammatoires classiques (action bénéfique par exemple des antibiotiques sans pour autant qu'ils conduisent toujours à la complète éradication du foyer de germes).

Les protéines de l'inflammation (desquelles a été soustraite un peu superficiellement la CRP) ou le *profil inflammatoire*.

Ce profil a été utilisé très tôt - sans doute trop précocement eu égard aux mécanismes scientifiques à l'origine du processus - et ses conclusions tirées trop rapidement des résultats obtenus.

Aujourd'hui la CRP ci-dessus étudiée, les protéines sériques amyloïdes A (ou SAA) et la *procalcitonine* peuvent atteindre en quelques heures des valeurs très élevées, *en cas d'inflammation débutante*. A l'inverse, d'autres ne vont montrer qu'une élévation modérée dans la même situation. Il s'agit des anti-protéases (anti-trypsines, anti-chemo-trypsines) du fibrinogène, de l'haptoglobuline et de l'orosocomucoïde.

Plus tardivement, et à un taux qui va rester faible, la fraction C3 du Complément - et la ceruloplasmine - vont cependant participer à l'apparition du processus inflammatoire.

La biologie en développement et en étude

En fait, les autres marqueurs de l'inflammation

Retenons, eu égard aux recherches actuelles et à la compréhension des résultats acquis, que les autres marqueurs ne sont pas d'évaluation courante. Cependant, le taux des cytokines, du PAF aceter, des chemokines, du LTC et de la PGD2 (entre autres) peuvent être d'intérêt.

Les cellules de l'inflammation

Polynucléaires

Il ne s'agit pas de donner une description habituelle des cellules impliquées nécessairement dans une réponse immunitaire comprise au sens large. Il s'agira seulement de rappeler brièvement quelles sont lesdites cellules.

Dans le sens inflammatoire, il s'agira des *polynucléaires* (au sens large), des *monocytes-macrophages* et aussi des *mastocytes* dont le rôle est précisément essentiel dans le déroulement du processus.

S'agissant des leucocytes, il est constant que le nombre des *polynucléaires* est le plus élevé dans la circulation sanguine périphérique. On les distingue en *polynucléaires neutrophiles* (plusieurs fois évoqués) en *polynucléaires éosinophiles* et en *polynucléaires basophiles*. L'intérêt est de savoir que leurs activités biologiques s'accomplissent dans le compartiment extra-vasculaire, c'est à dire tissulaire, et ce qui précède impliquant quelques rappels. Les polynucléaires neutrophiles dérivent des cellules souches pluripotentes de la moëlle osseuse. Ce qui est d'intérêt, est de savoir que leur maturation est due à l'action des protéines de faible poids moléculaire capables de stimuler la différenciation cellulaire en amont. Puis la survie, la maturation et la prolifération des cellules intra-médullaires vont se réaliser également grâce aux protéines sus-évoquées. Il s'agit du GM-CSF (dénomination très historique) dont le rôle est primordial, la maturation s'accomplissant en deux temps, la *phase mitotique* et la *phase non mitotique*, chacune d'une durée d'environ une semaine. De manière plus précise, les myéloblastes vont devenir des promyéloblastes puis des myélocytes. Ceci n'a d'intérêt que didactique. Ce qui ne l'est pas, est l'apparition au cours du temps des *granulations caractéristiques* qui "dénomment" les cellules et ce qui conduit à l'histologie (plus précisément à la cytologie) avec les métamyélocytes et les neutrophiles non segmentés et enfin les neutrophiles qui le sont. Dans la description de l'évolution - et ce qui est d'intérêt - est l'apparition des *molécules de surface*, c'est à dire des marqueurs spécifiques et de récepteurs. Les granulations se constituent quant à elles, dans l'intérieur de la cellule. On parle alors de granulations azurophiles ou primaires, ce

qui signifie qu'elles sont les premières à apparaître lors de la maturation. Constituant le tiers des granulations, il s'agit d'organites de petites tailles (de 0,5 à 0,8 micro µ). Quant à la membrane de ces granulations, elle est constituée d'ATPase, de molécules CD63 et CD68 mais surtout leur stroma est particulièrement riche. Il est en effet constitué d'acide glycérophosphate, d'acide mucopolysaccharidique, d'alpha anti-trypsinase, d'alpha mannosidase, de lysozyme, de myéloperoxydase, de protéine 3 et de sialidase... pour ne citer que l'essentiel avec la cathépsine et l'élastase. Quant aux *granulations secondaires*, très spécifiques quant à elles, organites de petites tailles, elles sont constituées de gélatinase (CR3 et cytochromes par exemple). Leur contenu est également important à connaître (sur le plan d'abord scientifique mais souvent pratique). Il y a en effet des molécules comme le CR3, les CD15, CD16, CD67, des cytokines et dans la matrice on trouve la bêta 2 macroglobuline, la collagénase, l'héparinase, le lysozyme (rappelons qu'il a été identifié avant la pénicilline par FLEMING), la sialidase. A côté des granulations, le polynucléaire neutrophile contient des vésicules sécrétoires avec CD11, CD14, CD16, CR1 etc...). Ce qui précède peut apparaître comme complexe, mais est indispensable à la compréhension globale ultérieure de la réaction inflammatoire. Ceci a d'autant plus d'importance (et très brièvement évoqué ci-dessus) que si les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle pouvant être considéré comme modeste, dans la réaction inflammatoire non infectée, ce n'est nullement le cas lorsque l'inflammation est provoquée par des micro-organismes. Ce qui est également le cas lorsque les réponses sont exagérées et/ou inappropriées. Dans ce contexte, le fonctionnement des polynucléaires neutrophiles est schématiquement le suivant : *déplacement* de ces cellules vers la cible, adhésion à celle-ci puis *apparitions des mécanismes* "tueurs" internes. Ceci en fait, représente exactement le schéma de la réaction inflammatoire tel qu'il a été décrit antérieurement. Il est connu que ce déroulement est parfaitement régulé par les cytokines pro-inflammatoires souvent auto-produites. Sur le plan fonctionnel, il convient de se souvenir que dans le sang circulant le polynucléaire neutrophile est à l'état de repos et que la stimulation évoquée va conduire à ce qu'il adhère à la paroi vasculaire et se glisse dans les tissus (diapédotose). L'inflammation ne peut donc pas se faire en l'absence de polynucléaires neutrophiles et plus précisément l'adhérence à l'endothélium constitue le

premier "moment" initiant la fonctionnabilité de la cellule. Le phénomène peut s'accomplir grâce à des molécules cellulaires, dont on a rappelé l'apparition. Il s'agit des selectines : ELAM 1 ou CD62 L (L pour selectine) ; P.Selectines (GMP 140 ou CD62) et E.Selectines (CD62 E). Par la suite, les récepteurs vont se lier à CD15 notamment. Il serait toutefois fastidieux d'énumérer toutes les molécules intervenant dans le processus. Nous citerons cependant CD18 et CD11 a, b et c pour rappeler que des molécules d'adhésion intercellulaires ont déjà été décrites (ICAM).

Cette adhérence et les événements induits ne peuvent pas cependant se constituer si l'inflammation initiale ne se réalise pas. Ce qu'elle fait sous l'effet de l'histamine, de la thrombine, du TNF alpha, de l'IL1 et enfin de l'endotoxine. Ceci nous renvoie aux contenus des granulations. Ensuite le processus (il a été évoqué sa rapidité "réactive") va s'accroître, l'histamine comme la thrombine induisant la synthèse du PAF membranaire. Ceci est suivi de la sécrétion d'IL8, la génération de facteurs chimio-attractants (C5a) et cytokines (TNF alpha, GM CSF). Le changement adaptatif de forme du polynucléaire neutrophile se réalise permettant la diapédèse. Deux phénomènes peuvent alors se produire. S'il n'existe pas de substances attractantes, la cellule se déplacera au hasard. A l'inverse, ces dernières existant, la traversée de l'endothélium est suivie de la migration vers la cible ainsi qu'il a été montré, elle même responsable de l'activité attractive (*chimiotactisme* ou *chimiotaxie*). Les facteurs d'intérêt sont alors, à côté de l'endothélium et des fibres de collagène, C5a, les fibrinopeptides, le PAF et l'IL8. La phagocytose, le contact établi, va pouvoir commencer. Ce contact est favorisé par l'état antérieur (opsonines) ou constitutionnel (C3). Le germe sera assez rapidement détruit par "bactéricidie" (oxydo et non oxydo-dépendante).

Cependant, dans ce qui précède, vont suivre la mort de l'agent pathogène mais également celle du polynucléaire neutrophile. Dans ces situations, les tissus sont pratiquement toujours lésés (voir le phénomène d'Arthus, le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu de l'Adulte). Physiologiquement sans chimiotactisme, le polynucléaire neutrophile va disparaître par le phénomène bien connu d'*apoptose*. La nature sans être absolument "finaliste" a prévu la régulation de ce qui précède ce qui s'effectue par l'IL8 et le TNF alpha, mais également des dérivés de l'acide arachidonique, le PAF, l'IL1, le TGF bêta entre autres.

Le monocyte-macrophage

Chacun sait que la fonction de ces cellules a été découverte par Metchnikoff et qu' il s'agit de la phagocytose déjà évoquée.

Metchnikoff "inventait" grâce à ce phénomène une nouvelle famille de cellules avec un seul noyau (cellules "mononucléées" s'opposant aux polynucléaires). Il s'agissait des *macrophages*. Il montra que ces derniers étaient destinés à l'élimination (clairance) des produits ou agents étrangers à l'organisme, (ce qui par définition , à titre d'exemple, est le cas des polynucléaires neutrophiles en fin de vie). Les macrophages, jouent donc un rôle essentiel dans la préservation contre l'agression. Ceci est d'autant plus évident que ces cellules sont indispensables dans la présentation des "épitopes" (antigènes) aux cellules antigéniques ce qui va conduire la synthèse des anticorps et des lymphocytes spécialisés (mais ceci éloigne le lecteur de la réaction décrite dans ce chapitre). Ce n'est qu'en 1972 que Van Furth a compris qu'à *une grande dispersion morphologique*, correspondait en fait une *fonctionnalité* unique. Très habilement il saura prouver que de nombreuses cellules aux formes différentes, réparties dans l'organisme, étaient en fait des monocytes-macrophages, ces derniers étant issus du même processus médullaire initié et entretenu par plusieurs molécules (IL1, IL3, GM CSF, M CSF 1). On connaissait le *système réticulo-endothélial* antérieurement. Mais Van Furth va décrire le système des "*phagocytes-mononucléés*" lequel est indispensable dans le déroulement de la réaction inflammatoire. A ce moment, le concept de protection de l'individu s'imposait et parallèlement, à l'inverse, le fait que ces cellules primitivement concernées pouvaient induire la réaction inflammatoire chronique, les cytologistes vont dans "l'atmosphère monocyttaire" décrire les promonocytes de la moëlle hématopoïétique, lequel, monocyte, dans le sang, va migrer vers les tissus.

L'installation de la cellule, très importante dans les tissus et le maintien - si nécessaire - de l'intégrité tissulaire font que la cellule devient le "macrophage", mais cependant des noms différents lui seront attribués. S'il y a "résidence" on parlera d'*histiocyte*. Mais de fait, les noms sont multiples. Dans les organes lymphoïdes, il s'agira des *cellules dendritiques*, dans les os, des *ostéoclastes*, dans le foie, des *cellules de Kupffer*, des *cellules interdigitées* dans le thymus, dans la peau , des *cellules de Langherhans*, le

système nerveux central est également protégé par les *cellules microgliales* et le rein par les *cellules mésangiales*. Ce qui précède explique le fonctionnement du système immunitaire spécifique et la rare exclusion de quelques parties de l'organisme de ce système. Le fonctionnement des macrophages repose sur l'existence très particulière des molécules du C.M.H (HLA de l'Homme) mais également des cytokines CD (4, 13, 14, 15, 16, 18, 23, 32, 49, 54, 64, 71, 88, 91, 204, 206...), dont certaines ont la possibilité de se lier non seulement au CMH mais à des interleukines. Plus particulièrement, on sait que les macrophages sont capables de sécréter ces dernières (IL1, 6, 10, 12, 13, 15, 18) mais aussi des chimiotactines (IL8, MIP, MLP etc...) des interférons alpha et bêta, ainsi que le TNF alpha et les M CSF, le G CSF et GM CSF.

La biologie de l'inflammation, (voire de l'hématopoïèse) se comprend parfaitement avec l'intervention des molécules induites par la réaction, surtout si on prend soin d'y adjoindre les composants du Complément de C1 à C5, des prostaglandines et du proplasminogène. Ce qui n'interdit pas de se souvenir que la cellule multi-fonctionnelle d'origine, tient de ce fait un rôle fondamental dans les mécanismes de défense de l'organisme, la cellule terminale transmettant le "message" antigénique via le CMH (et ses conséquences sus évoquées dans le temps). L'état général de l'être est cependant concerné dans la mesure, où ce qui précède est grand consommateur d'énergie, c'est à dire d'oxygène (la phagocytose et la genèse des molécules). Ceci repose sur le NADPH, l'H₂ et les radicaux OH⁻ et O₂, quelquefois les dérivés nitrés. Pour être complet, il suffira d'ajouter que l'activation des macrophages - dont la complexité vient d'être schématiquement décrite - ne peut se faire que dans la mesure, outre ce qui précède, où existent des cellules NK (Natural Killers) et de l'interféron gamma. Ceci conduit in fine à la mise en place d'un processus inflammatoire local (avec les protéases - les dérivés nitrés ou oxygénés) ou loco-régional (avec l'IL1, IL6, IL8, TNF alpha et PAF).

Les autres cellules actives

Trois autres types de cellules participent aux phénomènes inflammatoires et à leurs régulations. Il s'agit des *mastocytes*, des *polynucléaires basophiles* et des *polynucléaires éosinophiles*. Le fait qu'elles soient citées en dernier ne signifie pas qu'elles jouent un

rôle "discret et minimum" dans la réaction d'autant plus qu'elles sont indispensables à l'homéostasie générale. Les *mastocytes* - à l'image des précédents (et des suivants) - prennent naissance dans la moëlle hématopoïétique sous l'influence de l'IL3. Parvenus aux tissus, ils se regroupent en général à proximité des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Leur surface (grâce à des récepteurs) explique leur facilité à se fixer à l'intégrine, la fibronectine et la vitronectine. Leur positionnement qui vient d'être évoqué explique leur présence dans les tissus, les muqueuses et les cellules endothéliales de la peau. Les *éosinophiles* quant à eux ont été bien étudiés, ce qui est la conséquence de la connaissance de leurs granulations (desquelles elles "tirent" leur nom). Diverses molécules interviennent sur les promyélocytes qui créent la cellule terminale (IL3, IL4, IL5, GM CSF, ecotaxine, dont la genèse nécessite la molécule CD117). Leur passage dans le sang est très court, leur siège étant les tissus. Quant aux *polynucléaires basophiles*, leur maturation dépend essentiellement de l'IL3 et du GM CSF et les granules apparaissent au stade du promyélocyte. Une différence existe avec la précédente cellule décrite, à savoir le fait, qu'ils sont essentiellement circulants ce qui n'interdit pas l'intégration tissulaire. Il est connu qu'ils sont effectivement localisés dans les tissus et qu'on les trouve dans les sécrétions nasales et ORL. Leur migration est possible grâce à CD11 et CD18.

Dans les mastocytes, on trouve essentiellement, l'héparine-sulfate et la chondroïtine. C'est sous l'effet des IgE essentiellement, que la dégranulation est provoquée et la libération, à ce sujet, de l'histamine, est parfaitement connue. Cette molécule agit sur les muscles lisses du tube respiratoire et du tube digestif. Ce qui renvoie à certains états chroniques comme l'asthme. La contraction induite est rapidement suivie d'une vasodilatation (la demie-durée de vie de la molécule est très courte). Le rôle de l'histamine (et de certaines molécules proches) fait que son rôle est prépondérant dans la réaction d'hypersensibilité immédiate. Réceptifs à de nouvelles cytokines, les mastocytes en génèrent eux-mêmes, à savoir et en forte quantité GM CSF, IL1 beta, IL2, IL3, IL4, IL5, IL8, IL13, IFN gamma. Ceci permet d'affirmer que les mastocytes ne peuvent pas être exclus des mécanismes indispensables dans la réaction inflammatoire. Les *polynucléaires éosinophiles* contiennent également des granulations, ce qui est répétition, mais ces dernières sont faites en partie de cristaux de CHARCOT-

LEYDEN, de lysozyme, de phosphatases acides, de catalases, de phosphorylases, de collagènes, de leucotriènes, de C4 etc... Quant à leur membrane, elle est très riche en récepteurs pour le complément (CR1, CR3, CR4, C3b, C1a, C3a et C5a). Mais expliquant l'action des IgE, la membrane contient également des récepteurs du Fc. Enfin, il a été montré qu'il existait également des récepteurs pour le PAF et certaines leucotriènes.

Initié de la dégranulation va découler un processus cytolytique et provoquer éventuellement les phénomènes pathologiques comme l'asthme (déjà cité), la pemphigoïde bulleuse et la polypose nasosinusienne.

Les *polynucléaires basophiles* ont un contenu granulocytaire identique à celui des mastocytes. Les effets sont donc pratiquement identiques avec de surcroît la production de cristaux de CHARCOT LEYDEN. Cette dégranulation est en général rapide, s'accompagnant de production de leucotriènes B₄, des récepteurs de membranes étant localement présents ainsi que des marqueurs de différenciation.

Il serait nécessaire afin d'être le plus objectif possible de rappeler et définir le rôle des Immunoglobulines et des lymphocytes T et B, rôle à un certain moment (voire en permanence) indispensable à la chronicité. Cependant, l'auteur renvoie à ce sujet le lecteur aux deux grands chapitres longuement développés (consacrés à la pathologie) dans le présent cahier.

Essai de synthèse - Rôle des cytokines

Ainsi que ceci a été maintes fois répété, la réaction inflammatoire s'inscrit dans le grand système de défense de l'organisme et il faut insister à nouveau sur le fait que ceci assure la pérennité de l'espèce, via les cellules de l'organisme humain. Ceci conduit à décrire brièvement les principaux facteurs déclenchants et d'essayer de résumer succinctement le rôle régulateur des cytokines.

Les facteurs déclenchants

Ils sont souvent ignorés mais - ce qui est cependant d'évidence - les *facteurs physiques* sont souvent responsables du processus. C'est ainsi que la *chaleur* avec les brûlures, le *froid* (les gelures), les *rayons ionisants* entraînent des lésions tissulaires, ce qui a pour conséquence d'induire la réaction inflammatoire et plus intimement dans le cadre de celle ci, le processus de dégranulation cellulaire. Dans ce *type d'agression*, il n'y a pas obligatoirement infection. A l'inverse, ceci va s'observer dès lors que l'agression s'accompagne de *blessures*, sans traitement antiseptique. En général, la réaction inflammatoire d'intensité, parallèle à celle du traumatisme, est rapidement "salvatrice" mais surtout reconstructive. D'autres initiateurs existent dans le domaine non infectieux qui sont la *piqûre par un dard d'insecte* (il n'est pas transporteur de microbes), et la présence de *cristaux d'urate* dans un autre exemple. Les *produits chimiques* sont également responsables comme les acides, les bases et les toxines. Les *débris tissulaires* ont déjà été mentionnés ainsi que les *toxines* des agents pathogènes.

Dans un autre domaine, les *germes microbiens* (bactéries, virus, parasites) sont responsables de l'installation de la réaction puis ensuite des processus inflammatoires au cours, plus ou moins long.

Dynamique résumé de la réaction

Sur le plan didactique, la réaction aiguë va devenir pour un temps donné chronique et la chronicité peut engendrer *la fièvre*, celle ci n'étant pas obligatoirement souhaitée, lorsqu'il n'y a pas virus, alors qu'elle peut l'être pour son action bénéfique sur ces

derniers. Sans rentrer dans le détail, elle résulte toutefois - et nous retournons au sujet traité- de la synergie de plusieurs protéines comme l'IL1, l'IL6, l'Interféron gamma et le TNF alpha. Toutefois, la fièvre, de par son intensité permet souvent une "déconnection" avec l'environnement, ce qui est à la fois protecteur mais plus ou moins péjoratif. Ceci s'observe quand l'individu fébrile n'utilise pas (ou ne peut pas utiliser) toutes ses ressources psychologiques possibles. Chimiquement, la "fièvre" inflammatoire est due à l'action de protéines anti-stress ainsi que les travaux de Hans Selye ont conduit à le montrer (action des radicaux libres). On sait par ailleurs que l'inflammation conduit à une réaction neuro-endocrinienne via les neuropeptides. Il est retrouvé dans ce cadre, l'ACTH, la TSH, mais également l'hormone de croissance et l'hormone lutéinique. Quant aux *troubles du comportement*, ils entrent dans le grand chapitre des recherches actuelles consacrées aux relations entre *la réaction inflammatoire (donc à l'environnement compris au sens large) et l'intégration de l'individu au sein de la société (au sens large)*. L'*adaptation* de la personne, pour le chercheur serait donc la résultante de ce qui précède. Il n'est toutefois pas possible de développer outre mesure le rôle des auto-régulateurs, et des cytokines dans la réaction inflammatoire et de l'environnement conduisant à une grande "adaptabilité".

Dans un autre contexte, l'échec de la réaction aiguë peut expliquer le passage à la chronicité, à la fibrose, l'ostéolyse et la possible destruction cellulaire chez des personnes âgées. Quelques acteurs seront évoqués dans ce processus d'autorégulation cytokinique. Il s'agit des cellules endothéliales, le PAF, les leucotriènes, les cellules pour ce qui les concernent produisent des molécules protéiques (IL6, TNF alpha, IL1) initiatrices puis ensuite des protéines amplificatrices. Quant au PAF, non seulement il est vasoconstricteur, ceci est favorable à l'adhésion des plaquettes, mais également à celle des polynucléaires neutrophiles, avec dans ce cas, le rôle actif des prostaglandines. Par la suite, l'IL1, induit la perméabilité des capillaires et la diapédèse. *Le PAF est donc un produit essentiel*, synthétisé par les cellules endothéliales, lesquelles sont sensibles à la thrombine, l'histamine, la bradykinine, l'ATP, l'angiotensine, l'héparine. Quant aux leucotriènes résultant de la production des plaquettes et du C5a, elles augmentent l'intensité de la réaction inflammatoire par la synthèse de l'IL1 mais cette dernière en synergie avec C3b et le TNF alpha agissant sur le fibroblaste.

En résumé, ce qui précède (réduit au maximum dans son développement) permet au minimum d'appréhender la complexité d'un phénomène habituel et des "forces" mises en jeu, dont l'expression clinique ne permet pas d'envisager la complexité réelle.

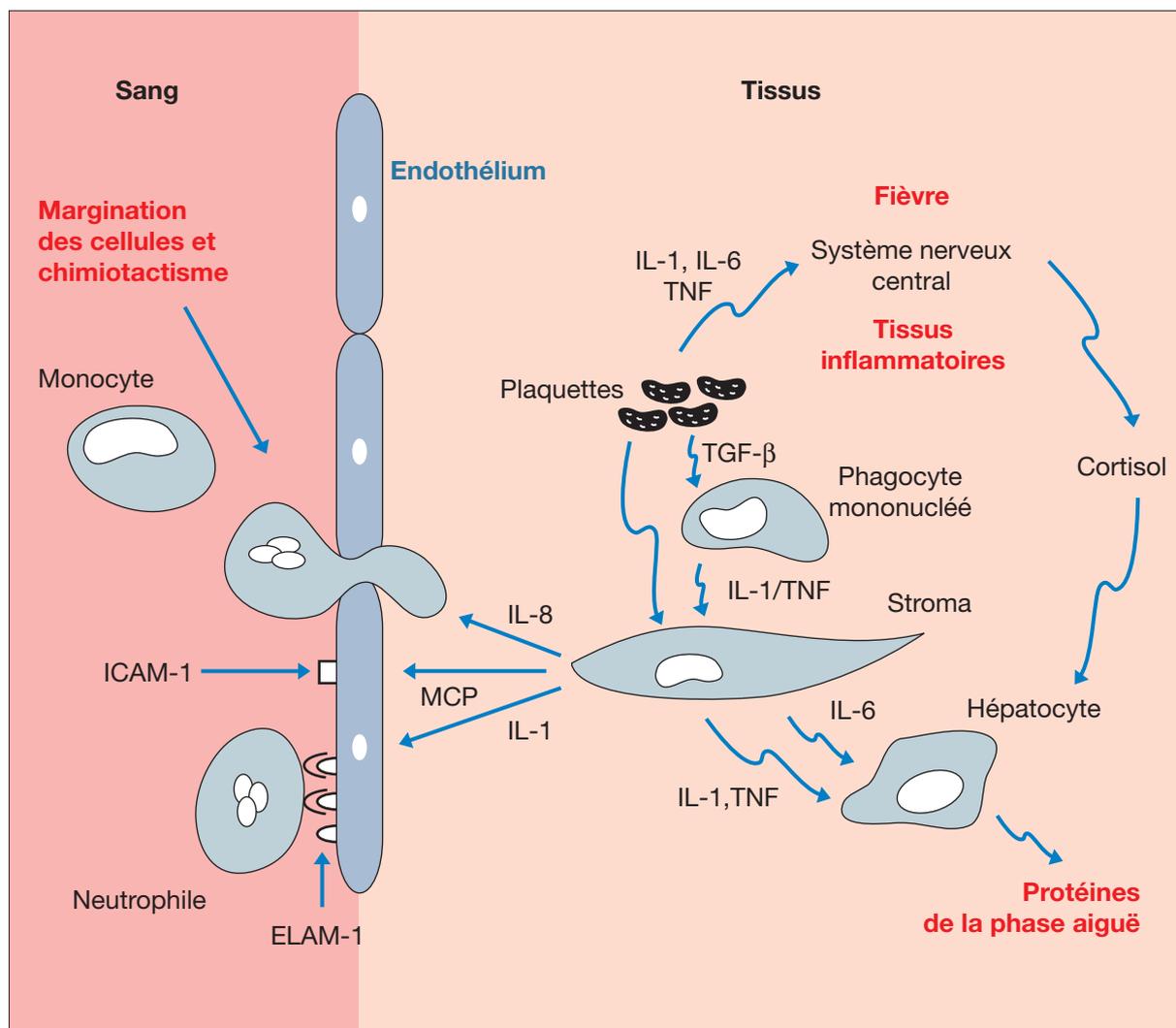


Figure 5 : Réaction inflammatoire

Conclusion : du fondamental à la pratique (ou l'inverse)

Il est souvent discuté de l'intérêt - non démontré pour certains - d'introduire dans les cahiers édités sous la responsabilité de Bioforma, une partie plus ou moins fondamentale.

Dans la réalité, la liste précise des tests à pratiquer avec des détails d'intérêt, la description soignée et exhaustive du déroulement de la réaction inflammatoire constitue un élément indispensable. Ceci intéresse au premier chef, le responsable du laboratoire (du moins de sa spécialité propre) mais également très souvent de l'exécutant. Il s'agit en l'occurrence du technicien, lequel durant ses études a acquis les mécanismes lui permettant de réaliser des manipulations plus ou moins difficiles. Mais au delà, il s'agit de plus en plus des préparations au "travail" de la machine et l'on a évoqué le caractère de plus en plus sophistiqué des appareils à disposition.

La réaction effectuée, le résultat est acquis et *doit être validé* par une signature (qu'elle soit potentiellement électronique ne change rien à l'analyse). A ce moment, le (les) responsable(s) du L.A.M sont pleinement concernés à plusieurs degrés.

Au premier temps, il est essentiel que soit comprise la finalité de la demande en ignorant nullement qu'elle peut mener le clinicien à hésiter quant au(x) diagnostic(s) possible(s). Ce qui n'est nullement péjoratif. En ce sens, la biologie est d'un intérêt nullement discuté, ou du moins si l'on sait que la formation continue des spécialistes biologistes crédibilise les connaissances de "l'homme de laboratoire".

En second lieu, ce qui précède, conduit au dialogue particulier entre le clinicien et le biologiste. A ce moment, de plus en plus, s'installe dans la règle, une "conversation" scientifique entre les deux "personnes" intéressées et il ne s'agit nullement de "disputes" sur le sens à donner à un processus important. C'est à ce niveau que la recherche fondamentale - toujours en cours d'évolution - doit être explicitée ainsi que la complexité de ses résultats (lesquels ne peuvent pas être d'abord considérés comme définitifs). Ceci explique les notions incluses dans le présent chapitre, à l'intérêt du présent document, mis à disposition des biologistes, et dont la finalité est de favoriser une compréhension sémantique commune via les biologistes.

Bibliographie

J.-L. AVRIL - H. DABERNAT - F. DENIS - H. MONTEIL, Bactériologie Clinique, 3ème édition, ELLIPSES, Paris, 2000.

J.-F. BACH, Immunologie (de la Biologie à la Clinique), 3ème édition, Médecine-Sciences, FLAMMARION, Paris, 1999.

J.-F. BACH, Traité d'Immunologie, Médecine-Sciences, FLAMMARION, Paris, 1993.

J.-M. CRUSE - R.-E. LEWIS, Atlas of Immunology, CRC PRESS, SPRINGER, Heidelberg, 1999.

B. GENETET, Histoire de l'Immunologie (Que sais-je), PUF, Paris, 2000.

N. GENETET, Immunologie (4ème édition), LAVOISIER, Paris, 2002.

LAROUSSE MEDICAL, Paris, 2003.

G. LAZORTHES, L'Homme, la Société et la Médecine, MASSON, Paris, 1995.

F. RUSSO-MARIE – A. PELTIER – B. POLLA, John Libbey, Eurotest, MONTRouGE, France, 1998.

Inflammations muqueuses et analyses de laboratoire

**Professeurs MC Béné, GC Faure
Docteur MN Kolopp-Sarda**

CHAPITRE II

Introduction

Le système immunitaire associé aux muqueuses est un vaste territoire sous-épithélial tapissant toutes les cavités de l'organisme en contact avec l'extérieur, de la sphère ORL aux régions uro-génitales, en passant par les tissus respiratoire et digestif. Cette surface importante, de près de 600 m² chez l'adulte, est recouverte de glycocalyx et de mucus, et abrite dans ses différents territoires une flore saprophyte extrêmement diversifiée et individu-spécifique, qui, tout comme l'étanchéité épithéliale et la composition des divers fluides de sécrétion s'associant au mucus, contribue au maintien d'un équilibre entre les substances exogènes de passage au contact de ces muqueuses et les tissus sous jacents.

En effet, près d'une tonne de nutriments traversent le tube digestif de chaque individu chaque année, et près de 12000 litres d'air sont inhalés chaque jour.

Ces protections non spécifiques jouent un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie, mais elles ne sont pas à l'abri d'une rupture d'étanchéité ou d'anomalies délétères de la flore.

En première ligne des réponses immunitaires, l'immunité innée est capable de mobiliser extrêmement rapidement des défenses non spécifiques au sens traditionnel mais très efficaces. Sans être exhaustif, il faut mentionner les multiples molécules antibiotiques ou bactériostatiques des sécrétions ou des granules des polynucléaires, et les structures primitives de reconnaissance des motifs pathogènes (système PAMPS / PRR pour Pathogen Associated Molecular Patterns et Pattern Recognition Receptors) portés par des cellules à durée de vie courte.

Le système immunitaire muqueux complète ces éléments de protection à large spectre en développant des réponses humorales et cellulaires adaptées. Il est important de souligner que cette adaptation acquise à l'environnement de l'individu est sous-tendue par l'inexistence de ce système à la naissance. Le nouveau-né vient au monde dépourvu de toutes les structures anatomiques constituant le système immunitaire

muqueux cognitif : cercle de Waldeyer, plaques de Peyer, nodules solitaires, appendice, tissu lymphoïde diffus de la lamina propria. Les régions anatomiques de développement de ces tissus comportent seulement chez le fœtus en dernier trimestre de gestation, quelques petits foyers de lymphocytes B naïfs. Les stimulations antigéniques muqueuses, qui débutent dès le passage dans la flore vaginale de la mère et aux premières respirations, vont permettre de développer les réponses spécifiques générées par ces antigènes, et donc parfaitement adaptées à l'environnement. Il faudra ainsi environ 3 semaines pour que le nouveau-né présente des taux significatifs d'IgA sécrétoires, avec une séquence de développement des tissus muqueux débutant dans le tube digestif et se poursuivant dans les autres territoires, et la succession de réponses primaires à IgM majoritaires et de réponses secondaires à IgA majoritaires (El Kaissouni 1998; Hooper 2001; Ouwehand 2002).

Parallèlement, l'activation de la glande mammaire, qui rejoint alors le système immunitaire associé aux muqueuses, permet à la mère allaitante de pallier ce défaut transitoire de protection du nouveau né par un transfert passif d'IgA spécifiques du même environnement foeto-maternel.

Ainsi, la reconnaissance des antigènes particuliers et/ou des complexes immuns, par les plaques de Peyer et les nodules solitaires de l'intestin, permet la mise en place continue, tout au long de la vie, de réponses IgA adaptées aux antigènes en cours de transit. Les mécanismes de recirculation cellulaire assurent aux clones B récemment générés une relocalisation dans tous les territoires muqueux (Mc Dermott 1979). Ces cellules y achèvent leur maturation terminale en plasmocytes produisant des IgA dimériques ou des IgM capables de traverser les cellules épithéliales grâce à la pièce sécrétoire, et de gagner la lumière des muqueuses sous forme d'immunoglobulines sécrétoires. Les IgA (surtout) et les IgM sécrétoires forment alors avec les antigènes de volumineux complexes immuns éliminés par voie naturelle ou stimulant à nouveau les sites inducteurs des plaques de Peyer et des nodules solitaires (Corthesy 1999; Brandtzaeg 1997).

A cette production ciblée d'immunoglobulines spécifiques, non inflammatoires de par leur incapacité à activer le complément, s'associent des réponses cellulaires T visant

également à limiter les phénomènes inflammatoires. Ainsi, les lymphocytes TH3, producteurs de TGF-bêta, non seulement favorisent le switch IgA, mais jouent également un rôle suppresseur, de même que les T-régulateurs producteurs de l'interleukine immunosuppressive IL-10.

L'environnement muqueux, dans son état physiologique qui prévaut dans la grande majorité des individus pour la plus grande partie de leur vie, est ainsi un microenvironnement dont tous les partenaires contribuent au maintien d'une tolérance active aux antigènes de l'environnement, dépourvu ainsi des manifestations inflammatoires si promptes à se mettre en place dans d'autres sites suite à une effraction (Zivny 2001 ; Fujihashi 2001 ; Kiyono 2001; Brandtzaeg 1996).

Pourtant, des pathologies spécifiques sont associées dans tous les territoires muqueux à des dérèglements de ces phénomènes homéostatiques. Leurs étiologies sont généralement infectieuses et/ou auto-immunes, et si les progrès récemment effectués dans la compréhension de la tolérance muqueuse peuvent faire espérer dans le futur des thérapeutiques adaptées, les connaissances actuelles permettent essentiellement de tenter de décrypter leur physiopathologie par le biais des outils diagnostiques développés (Strober 2001 ; Tlaskalova-Hogeneva 2002).

Dans cette revue, des exemples de pathologies inflammatoires muqueuses touchant divers territoires seront exposés, et les notions actuelles concernant leur étiologie et les moyens diagnostiques utiles au laboratoire seront résumées.

Les muqueuses céphaliques

L'œil

La muqueuse oculaire est certainement un des territoires les plus directement exposés aux agressions extérieures, et paradoxalement, assez peu fréquemment touché par des pathologies inflammatoires graves. Le système de protection de la surface de l'œil associe la composition particulière et le renouvellement permanent des larmes, à une extrême richesse de la conjonctive en cellules dendritiques et en cellules immunocompétentes (Knop 2002 ; Chodosh 2002; McClellan 1997). Les larmes sont ainsi riches en IgA spécifiques, fréquemment renouvelées.

Les pathologies inflammatoires de l'œil comportent essentiellement des *allergies* de type I, caractérisées par la dégranulation des mastocytes muqueux. Ces conjonctivites allergiques se traduisent par de vives démangeaisons et accompagnent souvent les rhinites allergiques saisonnières. Leur diagnostic repose sur l'anamnèse, des tests cutanés et de provocation, ainsi que sur le dosage des IgE spécifiques lorsque c'est possible.

Des *kératoconjonctivites* et une *inflammation des paupières* peuvent se développer dans un contexte de dermatite atopique. Dans ce cas le mécanisme est celui d'une hypersensibilité de type IV impliquant les cellules mononucléées et la libération de cytokines.

De même, dans les *uvéites* et les *rétinites*, lorsque l'étiologie est autoimmune, le mécanisme est plutôt celui d'une hypersensibilité retardée, avec une réactivité à certains antigènes de l'œil comme l'antigène S. Les réponses cellulaires et humorales à cette protéine, développées par les patients, peuvent être recherchées *in vitro* (Nishino 2003).

Les IgA des larmes peuvent être analysées au laboratoire après recueil sur les bandelettes de papier absorbant utilisées pour les tests de Schirmer, et élution dans un tampon salin.

Le nez

La muqueuse nasale peut également être la cible d'allergènes impliqués dans des réactions d'hypersensibilité immédiate, notamment au cours des rhinites saisonnières (Berger 2003).

Les rhinites allergiques et les pathologies inflammatoires nasales chroniques, en particulier chez l'enfant, sont largement influencées par la consommation tabagique de l'environnement familial (Vinke 1999).

Il existe également des pathologies inflammatoires plus complexes, parfois associées à la prolifération dans les sinus de polypes riches en cellules inflammatoires polynucléées (Bernstein 2004). Un exemple de ces pathologies parfois corticosensibles est le syndrome *d'hyperréactivité nasale et éosinophilie*, ou NARES (Shahab 2004).

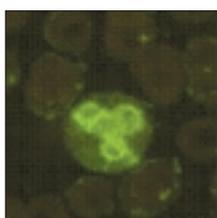
Le diagnostic de cette affection, qui peut être associée à une intolérance à l'aspirine dans le syndrome de Vidal, repose sur une analyse des sécrétions nasales (Picado 2002; Besançon-Watelet 2002). Ces dernières peuvent être recueillies soit par aspiration, soit par lavage. Dans les deux cas, les échantillons doivent être acheminés rapidement au laboratoire pour une numération des leucocytes et des cellules épithéliales en cellule de Malassez ou de Thoma, et une formule cellulaire, réalisée sur cytocentrifugat coloré au May Grünwald Giemsa. Les prélèvements particulièrement riches en mucus bénéficieront d'une incubation préalable dans un milieu de disruption des micelles.

La richesse en polynucléaires attestera de phénomènes inflammatoires post-infectieux, tandis que la mise en évidence d'une population éosinophile représentant plus de 20% des leucocytes permet de poser le diagnostic de NARES. Il est également possible de doser dans ces sécrétions des molécules spécifiques des mastocytes comme la tryptase, ou des éosinophiles comme l'ECP (eosinophil cationic protein) (Kramer 2004).

La *polychondrite atrophiante* et la *maladie de Wegener* peuvent également léser profondément les muqueuses et le cartilage nasal (Papadimitrki 2004). Dans le premier cas, le cartilage du pavillon de l'oreille est également souvent atteint, et les manifestations inflammatoires et délabrantes sont particulièrement douloureuses.

La présence d'auto-anticorps circulants anti-collagène de type II a été rapportée dans ces pathologies, mais le mécanisme physiopathologique fait également intervenir une participation cellulaire.

Le diagnostic différentiel avec la vascularite de Wegener repose sur la mise en évidence, dans cette dernière, d'auto-anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires de type c-ANCA dirigés contre la protéinase 3 des granules azurophiles des neutrophiles dans le sérum des patients (Schmitt 2004).



Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires.
Immunofluorescence indirecte sur polynucléaires
humains fixés à l'éthanol, aspect périnucléaire.

L'oreille

Les pathologies inflammatoires de l'oreille externe, en dehors de la *polychondrite atrophiante*, sont rares, bien que le pavillon de l'oreille, comme d'autres sites cutanés, puisse être le site de réactions allergiques. C'est particulièrement le cas des hypersensibilités de type IV se développant dans le cadre des *dermites de contact* et impliquant un mécanisme lymphocytaire T. Le port de bijoux fantaisie à base de nickel est un exemple typique de ces manifestations (Garner 2004).

L'oreille moyenne fait l'objet, chez l'enfant surtout, de pathologies inflammatoires à point de départ infectieux avec les otites au cours desquelles le tissu lymphoïde de la trompe d'Eustache est stimulé de façon excessive (Watanabe 1992). Les otites séro-muqueuses font généralement l'objet d'un diagnostic clinique mais peuvent dans certains cas nécessiter des examens microbiologiques permettant d'adapter la thérapeutique.

L'oreille interne peut être impliquée dans les surdités qualifiées d'auto-immunes, souvent de survenue brutale, parfois corticosensibles, au cours desquelles ont été rapportés des auto-anticorps anti-cartilage et surtout anti-cochlée (Mayot 1993; Boulassel 2001).

Enfin, associant la prolifération de germes anaérobies et une réaction inflammatoire chronique à lymphocytes et cellules mononucléées, le *cholestéatome* dégrade progressivement le tympan, les osselets voire le rocher dans un mécanisme proche des érosions articulaires de la polyarthrite rhumatoïde par le pannus synovial (Olszewska 2004; Mayot 1991).

L'oropharynx

La muqueuse buccale est sans doute, après l'œil, le principal site de contacts avec les antigènes de l'environnement, qu'il s'agisse d'aliments, de boissons, ou du port à la bouche de différents objets ou des doigts. Chez les animaux, le toilettage augmente encore les occasions de contact oral avec des substances exogènes diverses.

La cavité buccale est aussi le site de drainage des muqueuses nasales et des canaux lacrymaux.

L'environnement buccal est caractérisé par un épithélium de revêtement non kératinisé mais riche en cellules de Langerhans et présentant des propriétés exceptionnelles de cicatrisation. La muqueuse buccale baigne dans le fluide complexe que constitue la salive. En effet la salive résulte du mélange des produits de sécrétion de divers types de glandes, parotides, sous-maxillaires, sublinguales et accessoires, complétées par le fluide ourdissant entre les dents appelé fluide gingival ou fluide sulculaire (Mestecky 1993; Navazesh 2002; Kaufmann 2002).

La cavité buccale héberge par ailleurs une flore bactérienne complexe, composée de germes aérobies saprophytes, de germes anaérobies potentiellement pathogènes et de levures.

Elle contient aussi une importante population de polynucléaires neutrophiles en fin de vie éliminés via le fluide sulculaire.

Les *caries* représentent une lésion de l'émail et de la dentine, conduisant à une inflammation douloureuse de la pulpe dentaire. Ces lésions sont favorisées par la

consommation de sucres raffinés et une mauvaise hygiène dentaire. En effet, la présence de sucre favorise la prolifération de *Streptococcus mutans* qui s'accumule à la surface des dents et contribue par les sécrétions de ces bactéries, à la destruction des composants de la dent. La cavité ainsi formée devient une niche où *S.mutans* prolifère activement, accroissant le potentiel délétère de l'infection. Les sujets présentant des déficits locaux en IgA sont plus fréquemment atteints, ce qui suggère un rôle du système immunitaire muqueux dans la protection contre les caries (Van Nieuw Amerongen 2004). Effectivement, les sujets présentant une production normale d'IgA salivaires ont physiologiquement des IgA dirigées contre *S.mutans*. Ces observations ont conduit à la réalisation de travaux visant à développer des vaccins muqueux anti-caries (Fontana 2000).

En dehors des caries, la muqueuse buccale fait essentiellement l'objet de pathologies inflammatoires en cas d'hygiène dentaire défectueuse. De nombreux travaux d'odontologie, tentant de comprendre le développement des *maladies parodontales*, ont permis de montrer que l'absence d'élimination régulière et efficace des bactéries et débris alimentaires s'accumulant à la base des dents dans la plaque dentaire, conduisait en quelques jours au développement d'une *gingivite*. Caractérisée par un gonflement douloureux et une rougeur des gencives, la gingivite est la première étape des *parodontopathies*. Une mauvaise hygiène, associée dans la plupart des cas à un terrain prédisposant, conduit à l'entretien de l'inflammation gingivale, qui creuse progressivement le sillon gingival, entraînant une exposition de la muqueuse sous-jacente et un afflux de cellules inflammatoires. La poche parodontale qui s'ensuit devient de plus en plus profonde, une néoangiogenèse liée à l'inflammation la rend particulièrement sensible aux saignements. Puis, l'inflammation atteint l'os de soutien de la dent, la muqueuse diminue de hauteur, donnant une impression de "dents déchaussées". Ces dernières, complètement dépourvues de soutien osseux sous-jacent finissent par tomber (Axelsson 2004).

Les techniques de diagnostic des diverses maladies parodontales reposent sur l'examen dentaire, avec mesure de la profondeur des poches parodontales et

énumération des sites d'inflammation gingivale saignant au contact de la sonde. De nombreux travaux de microbiologie ont permis d'identifier les germes anaérobies le plus souvent associés à ces pathologies comme *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* ou *Fusobacterium nucleatum*. (Listgarten 2003)

Plusieurs séries de travaux ont démontré que des réponses IgA et IgG spécifiques de ces germes pouvaient être détectées dans le fluide sulculaire. D'une manière générale, les maladies parodontales, de même que les caries, sont associées à une faible production d'IgA, qui minimise la protection humorale conférée par ces immunoglobulines et favorise la mise en place de réponses de seconde ligne, caractérisées par la production d'IgG spécifiques (Plombas 2002; Genco 1985).

A l'inverse, les sujets sains, chez qui les mêmes bactéries existent dans la flore de la plaque dentaire, développent des réponses IgA non inflammatoires qui parviennent à contrôler la prolifération microbienne, et maintiennent un état parodontal satisfaisant.

Bien que plusieurs propositions de développement de tests de laboratoires aient été faites au fil du temps, ces techniques de recherche isotypique d'anticorps spécifiques se sont peu développées en pratique courante. Par contre des tests d'identification des germes, basés sur des réactions immunitaires rapides, sont en cours d'évaluation (Armitage 2003; Grbic 2003).

Les *aphtes buccaux* représentent une autre pathologie fréquente de la muqueuse buccale. Ils peuvent être occasionnels, déclenchés par un stress ou la consommation d'aliments particuliers (noix, figes...), mais aussi être associés à d'autres pathologies. Ils peuvent être isolés ou générer un tableau de stomatite ulcéreuse, très douloureuse, par exemple chez les patients infectés par le VIH ou certains herpès virus comme HHV8. Associés à des lésions oculaires ou génitales, ils doivent faire suspecter une *maladie de Behçet*, pathologie présentant un terrain génétique indiscutable, avec une prédisposition des populations des pays d'Asie Mineure (Yurdakul 2004).

Le diagnostic de maladie de Behçet repose sur un test à l'aiguille ou à l'eau distillée, qui

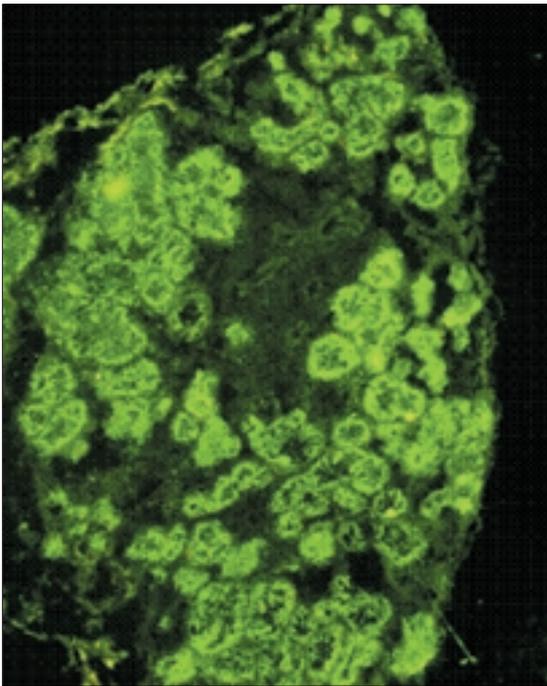
cause une réaction cutanée appelée "pathergie". Les biopsies permettent de mettre en évidence un infiltrat périvasculaire lymphoplasmocytaire et des dépôts intravasculaires de complexes immuns, voire d'amylose. Des anticorps dirigés contre des antigènes muqueux et contre des antigènes endothéliaux ont été rapportés.

Le *syndrome de Sjögren*, encore appelé *syndrome sec*, est soit primitif, soit associé à divers types de maladies autoimmunes. Il se caractérise par un tarissement des sécrétions, et implique la muqueuse buccale lorsque la production de salive devient insuffisante. Il peut en fait concerner toutes les muqueuses, lacrymale, nasale, buccale, vaginale, avec un degré de gêne variable, mais pouvant constituer un réel handicap. Il s'accompagne de manifestations inflammatoires qui le compliquent, en raison de la diminution de sécrétions protectrices (Kassan 2004; Soto-Rojas 2002).

Le diagnostic repose sur une série de tests visant à apprécier les capacités sécrétoires des tissus. Le plus répandu est le test de Schirmer, qui consiste à mesurer en un temps donné, le degré d'imbibition, par les larmes, d'une bandelette de papier absorbant de composition et de taille standardisées, posée au coin extérieur de la paupière inférieure. En cas de syndrome sec, l'imbibition sera très faible voire inexistante. Ce test peut être couplé à d'autres examens de la surface de l'œil permettant d'apprécier le film lacrymal : test à la fluorescéine, test au Rose Bengale.

Le syndrome de Sjögren est fréquemment associé à la présence d'anticorps anti-nucléaires dans le sérum des patients. Parmi les antigènes nucléaires solubles pouvant être la cible de ces anticorps, deux spécificités particulières ont été décrites initialement chez des patients souffrant de syndrome de Sjögren (SS), et appelés respectivement SS-A et SS-B. L'antigène SS-A est aussi l'antigène Ro, et des anticorps anti-Ro-SS-A sont assez fréquemment retrouvés dans le lupus érythémateux systémique. Ces anticorps, en dehors du contexte plus spécifique du Syndrome de Sjögren, peuvent être recherchés chez la femme lupique enceinte, où leur détection doit conduire à une surveillance cardio-vasculaire du fœtus, à risque dans ce cas de bloc auriculo-ventriculaire.

Les glandes salivaires accessoires des patients peuvent facilement être biopsiées sur la face interne de la lèvre inférieure. Leur étude en immunofluorescence permet de mettre en évidence dans cette pathologie une augmentation pathognomonique de l'expression de la pièce sécrétoire par les cellules épithéliales des acini glandulaires (El Kaissouni 1996).



Expression accrue de la pièce sécrétoire dans les acini d'une glande salivaire accessoire dans le Syndrome de Sjögren. Immunofluorescence directe sur biopsie congelée.

Les *parotidites* sont des inflammations des glandes salivaires, qui peuvent se produire soit dans les suites d'une infection par le virus des oreillons, soit de façon chronique et récurrente chez certains patients (Baumash 2004). Le diagnostic repose sur l'identification du germe, mais reste essentiellement médical, avec des techniques d'imagerie comme la sialographie ou la sialadénographie.

Les inflammations les plus fréquentes de l'oropharynx sont les *angines*, qui peuvent concerner les amygdales palatines, les amygdales pharyngées, les végétations et la trompe d'Eustache (Nave 2001; Van Kempen 2000; Kyd 2001). Dans la petite enfance, il s'agit souvent de réactions inflammatoires exacerbées à des germes banals, liées à l'état immature du système immunitaire, qui commence seulement à mettre en place les réponses qui permettront par la suite d'activer rapidement, efficacement et à bas bruit les cellules mémoires générées.

Un autre contexte important d'angine est la *mononucléose infectieuse*, infection au virus d'Epstein Barr au cours de laquelle une réponse antivirale exacerbée conduit à l'apparition d'une angine non bactérienne, fréquemment accompagnée d'adénopathies, voire de splénomégalie.

Au cours de ces manifestations, il est important de différencier l'étiologie virale ou bactérienne de l'angine. A ce propos, des tests de diagnostic rapide (TDR) ont récemment été mis sur le marché (Andre 2002, Nerbrand 2002). Ces bandelettes permettent de différencier rapidement l'infection due aux streptocoques de groupe A, à traiter par antibiothérapie (1/3 des cas chez l'enfant, 15 à 25% des cas chez l'adulte), des infections dues à différents virus pour lesquelles l'antibiothérapie n'est pas indiquée. La technique consiste à évaluer les bactéries recueillies par un écouvillonnage soigneux des amygdales dans un flacon de réactifs fourni avec le test. On plonge ensuite la bandelette réactive dans ce flacon, et une réaction antigène-anticorps se développe, se traduisant en cas de positivité par l'apparition d'une bande colorée.

Systeme immunitaire muqueux respiratoire pulmonaire

Les nombreuses structures anatomiques et immunitaires d'élimination des éléments environnementaux développées au niveau du système respiratoire supérieur, assurent par leur complexité une protection déjà très efficace des tissus bronchiques et pulmonaires. Il s'agit de la muqueuse nasale, particulièrement bien équipée avec les sécrétions nasales, la ciliature de la muqueuse, l'anatomie très complexe des cornets et des sinus, mais également de la cavité buccale dont les sécrétions sont capables de rediriger la majorité des antigènes inhalés vers le carrefour oro-pharyngé.

Le système immunitaire bronchique cognitif est essentiellement constitué de plasmocytes à IgA localisés dans le chorion des glandes de la lamina propria sous jacente aux cellules épithéliales, et les IgA dimériques produites sont libérées dans le mucus sous forme d'IgA sécrétoires.

En cas d'inflammations fréquentes, les bronches sont capables de développer des structures inductrices organisées, présentant beaucoup d'analogies avec les plaques de Peyer, et formant les nodules du BALT ou Bronchus Associated Lymphoid Tissue (Bienenstock 1980; Sminia 1989). Ces structures ne sont pas visibles en endoscopie, mais plusieurs séries de travaux autopsiques ont permis de les mettre en évidence dans une minorité d'individus de l'espèce humaine, dont l'histoire clinique était marquée par des infections à répétition.

En revanche, certaines espèces animales développent spontanément ces structures au cours de l'ontogénie. La place des lymphocytes T dans la défense immunitaire du parenchyme pulmonaire et dans le diagnostic biologique ne doit toutefois pas être sous-estimée (Pabst 1995)

Les bronches

Les pathologies inflammatoires bronchiques, *bronchites* ou *bronchiolites* sont essentiellement des manifestations infectieuses de surinfections, se développant chez

le petit enfant au cours de la maturation du système immunitaire et chez l'adulte en cas de déficit immunitaire, ou dans le cadre d'une inflammation chronique induite par l'exposition à la fumée de tabac ou à d'autres irritants, le plus souvent dans ce cas dans un contexte professionnel. L'imprégnation tabagique est certainement la principale étiologie des ces manifestations inflammatoires, qui conduisent dans un nombre important de cas au développement de cancers bronchiques.

Les phénomènes pathologiques retrouvés dans la bronchite chronique peuvent conduire à une diminution progressive du diamètre bronchique, avec des conséquences très invalidantes, comme la BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) qui devrait devenir la 3^{ème} cause de mortalité en 2020 en France (Hogg 2004).

Les *pathologies asthmatiques* constituent des manifestations inflammatoires broncho-pulmonaires fréquentes. Il faut parler d'asthmes au pluriel, car les asthmes allergiques, impliquant des mécanismes d'hypersensibilité immédiate, la dégranulation des mastocytes, et les signes cliniques associés à la libération de leurs médiateurs préformés puis néo-formés, sont largement minoritaires.

Dans ce cas, il s'agit d'une déviation d'une réponse immunitaire humorale vis-à-vis d'un allergène, vers la production préférentielle d'IgE spécifiques. Ces dernières, cytophiles, se fixent à la surface des mastocytes des muqueuses respiratoires, au niveau des récepteurs spécifiques, FcεRI portés par ces cellules. Si la sensibilisation est suffisante, lors d'un second contact avec le même allergène, et si ce dernier est au moins divalent, un pontage des IgE sera effectué, aboutissant à l'activation des molécules du récepteur FcεRI et à la dégranulation de la cellule. Les granules des mastocytes sont riches en histamine, capable d'induire à la fois une augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui génère un œdème, une augmentation de la production des sécrétions bronchiques, et une contraction des muscles lisses. Ces trois éléments se conjuguent pour diminuer les capacités respiratoires du malade, qui présente une respiration difficile, sibilante, voire des signes d'étouffement.

De plus, le métabolisme, par les mastocytes dégranulés, de la membrane de ces granules par les voies enzymatiques de dégradation de l'acide arachidonique, induit la production dans les heures suivant la réaction, de leucotriènes et de prostaglandines dont certains ont les mêmes effets biologiques que l'histamine.

A terme, la répétition des manifestations inflammatoires peut conduire à une évolution sur un mode chronique, avec une insuffisance respiratoire qui peut être très invalidante. (Cohn 2004)

Le diagnostic de l'asthme allergique repose sur des examens cliniques, un interrogatoire minutieux, et la réalisation de tests cutanés permettant d'identifier l'antigène en cause. Son éradication, si elle est possible, peut permettre une disparition des symptômes. Le dosage des IgE totales et des IgE spécifiques peut également être utile.

Les mécanismes physiopathologiques en amont de ces anomalies biologiques impliquent un biais de la réponse immunitaire vers la production d'IgE, liée à une activation privilégiée de lymphocytes T de profil cytokinique Th2, produisant préférentiellement de l'IL-4 et surtout de l'IL-5 (O'Byrne 2004). Les avancées thérapeutiques actuelles s'orientent vers des traitements par aérosolisation d'anticorps monoclonaux anti-IL-4 ou anti-IgE, mais les résultats sont encore mitigés.

Les asthmes non allergiques peuvent être liés à une dégranulation non spécifique des mastocytes de la muqueuse bronchique, produisant les mêmes effets, sous l'influence directe de l'agent inhalé, ou par interaction avec des neuromédiateurs de la muqueuse.

Le parenchyme pulmonaire

Les alvéolites allergiques extrinsèques (AAE) ou pneumopathies d'hypersensibilité (appelées également pneumopathies à précipitines) sont des pneumopathies interstitielles et alvéolaires, de mécanismes immunologiques complexes, liées à l'inhalation chronique de substances organiques (végétales, animales ou microbiennes).

Dans la plupart des cas, l'antigène provient d'un micro-organisme, mais il peut également s'agir de protéines animales ou d'agents chimiques ou enzymatiques. (Wild 2001, Spurzem 2002).

L'archétype de cette pathologie est la maladie du "poumon du fermier". Elle se caractérise de façon typique par des manifestations d'insuffisance respiratoire et de toux persistante, chez des agriculteurs manipulant des bottes de foin. Ces dernières sont le site de prolifération d'un microorganisme, *Micropolyspora faeni*, récemment rebaptisé

Saccharopolyspora rectivirgula, qui pénètre facilement dans les voies respiratoires au cours des déplacements de fourrage. La rupture de la première ligne de défense muqueuse que constituent les IgA sécrétoires conduit les patients concernés à développer une réponse immunitaire systémique à IgG. En fonction des quantités respectives d'anticorps et d'antigènes dans les capillaires alvéolaires, des complexes immuns de taille intermédiaire peuvent se former, se déposer dans les parois alvéolaires et générer des phénomènes inflammatoires conduisant aux manifestations pathologiques décrites plus haut.

Des pathologies similaires se développent chez les laveurs de fromage, les éleveurs d'oiseaux, les ouvriers du coton (byssinose), les manipulateurs de bois exotiques, les sujets cultivant de trop grands nombres de plantes vertes dans l'environnement confiné d'un appartement...

Le diagnostic repose d'abord sur un interrogatoire minutieux des conditions environnementales professionnelles et privées du patient. La réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) permet de recueillir les cellules inflammatoires des alvéoles. La formule cytologique de ce type de LBA montre la présence de quelques polynucléaires neutrophiles, de mastocytes pathognomoniques des alvéolites allergiques extrinsèques, et d'une population lymphocytaire non négligeable (jusqu'à 70%). Cette dernière comporte de façon caractéristique des cellules NK (CD57+ ou CD56+) détectables en cytométrie de flux, avec un index d'immunorégulation CD4/CD8 proche de 2.

L'étude du LBA permet un diagnostic différentiel avec des pneumopathies infectieuses (où les polynucléaires seront prédominants) ou les alvéolites lymphocytaires comme la sarcoïdose (où les lymphocytes représentent la population majeure) (Costabel 2001). Dans la majorité des cas de sarcoïdose, il permet de retrouver une lymphocytose importante, avec une majorité de cellules T CD4+. Un ratio CD4/CD8 supérieur à 3 associé à un ratio CD103/CD4 inférieur à 0,3 constituent des éléments très significatifs de diagnostic positif de sarcoïdose (Kolopp-Sarda 2000).

Enfin, pour certains allergènes bien identifiés, des tests sérologiques permettent de mettre en évidence les IgG spécifiques développées par les patients, et de confirmer l'étiologie de la maladie.

L'éviction de l'antigène reste la meilleure thérapeutique, chaque fois qu'elle est possible.

Les *pneumopathies infectieuses* peuvent se développer dans différents contextes.

La *tuberculose*, en recrudescence depuis l'apparition du VIH, et plus récemment avec la mise en place de thérapeutiques anti TNF, est une pathologie à germes intracellulaires dont le diagnostic repose sur la mise en évidence microscopique de bacilles de Koch et/ou leur développement en culture. Ces techniques fastidieuses et longues peuvent être utilement complétées, devant un tableau évocateur, par la recherche dans le sang périphérique de lymphocytes T porteurs d'un TCR gamma-delta utilisant la spécificité V δ 2, caractéristiques des infections à germes intracellulaires. Plus récemment sont apparues des techniques in vitro d'ELISPOT permettant de mesurer la quantité de cellules T circulantes capables de produire de l'interféron-gamma en présence d'antigènes de *M. tuberculosis*.

Les pneumopathies se développant au cours des chocs, septiques ou non, font l'objet d'une prescription préventive d'antibiotiques préjudiciable et susceptible d'augmenter les résistances bactériennes, en raison des délais nécessaires pour l'identification des germes potentiellement impliqués. Les mécanismes de l'immunité innée mis en place dans ces circonstances peuvent s'avérer très utiles pour le diagnostic, puisqu'une molécule particulière le TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1), peut être détectée sous forme soluble dans un délai très court après le développement de l'infection, dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire ou dans le sang périphérique des patients (Gibot 2004).

La glande mammaire

Le rôle physiologique de la glande mammaire ayant été rappelé plus haut, et son insertion dans le système immunitaire commun muqueux étant établie, chez la femme, la glande mammaire est exceptionnellement le siège de manifestations inflammatoires, alors que les mammites bovines constituent un problème important en agronomie (Brandtzaeg 2003, Kehrlí 2001). Ceci est probablement lié aux microtraumatismes beaucoup plus importants et à l'état d'activation immunitaire quasi permanent de la glande mammaire bovine, ainsi qu'à son contact éventuel plus plausible avec des agents pathogènes.

Système immunitaire muqueux du tube digestif

Le tube digestif représente la plus grande surface muqueuse, d'environ 400m² chez un adulte (Brandtzaeg 1996; Acheson 2004). Il faut y distinguer la muqueuse "stérile" de l'estomac et la muqueuse de plus en plus riche en flore saprophyte des différentes portions de l'intestin. Ces deux types d'environnement accompagnent des caractéristiques différentes de la lamina propria, quasiment dépourvue de tissu lymphoïde dans l'estomac, riche en plasmocytes à IgM et surtout IgA dans l'intestin.

La lamina propria de ces territoires muqueux abrite aussi quelques macrophages et des cellules dendritiques, sentinelles de la pénétration des antigènes, ainsi que des mastocytes, capables, en dégranulant à bas bruit (piecemeal degranulation) d'éliminer les parasites et certaines bactéries. L'activité de ces mastocytes peut être renforcée par la présence d'éosinophiles, relocalisés dans les muqueuses ou attirés sur place en cas de besoin. Plus récemment, l'immunité innée est apparue largement impliquée dans l'ensemble du tube digestif (Bevins 1999).

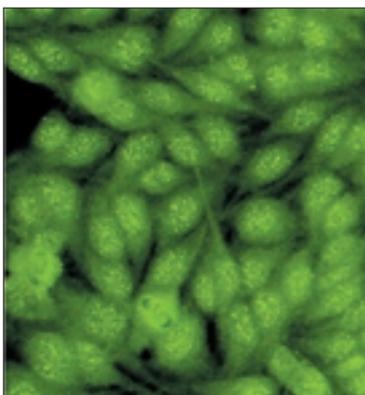
Une autre caractéristique de la muqueuse intestinale est la présence d'une abondante population lymphocytaire T, non pas dans la lamina propria qui en est physiologiquement quasi dépourvue, mais entre les cellules épithéliales de revêtement. Ces IEL (pour intra-epithelial lymphocytes) sont préférentiellement CD8, voire dépourvus des molécules de costimulation CD4 et CD8. Ils comportent également un contingent assez élevé de cellules T à TCR gamma-delta. Ils semblent impliqués dans la protection de l'épithélium contre les infections virales ou les processus tumoraux, car au cours de leur migration vers l'apex des villosités intestinales, les cellules épithéliales sont un moment en contact avec ces IEL peu mobiles fixés sur la membrane basale.

L'œsophage

Le *CREST syndrome* associe au cours de la sclérodermie des Calcifications, un syndrome de Raynaud, une Oesophagite, une Sclérodactylie et des Téliangiectasies. Les investigations cliniques et d'imagerie permettent d'objectiver ces différents éléments de diagnostic.

Les manifestations muqueuses les plus caractéristiques concernent l'œsophage.

Sur le plan biologique, les patients présentent de façon caractéristique des auto-anticorps anti-centromères. Ces anticorps antinucléaires qui donnent un aspect pointillé en immunofluorescence indirecte sur coupes d'organes, induisent sur cellules HEP2 un marquage caractéristique, correspondant aux centromères des 46 chromosomes, apparaissant chacun sous forme d'un petit point dans un noyau quiescent, ou sous forme d'une barre pointillée typique dans les cellules en mitose présentant une plaque équatoriale. Par ailleurs, une protéine de 70kD a été identifiée comme la cible de ces anticorps et baptisée Sc170. La détection des anticorps qui sont dirigés contre elle est réalisable en ELISA avec des protéines recombinantes. (Vazquez-Abad 1995).



Anticorps anti-centromère.
Immunofluorescence indirecte
sur cellules Hep-2.

L'estomac

Les gastrites sont des pathologies inflammatoires de la muqueuse de l'estomac, liées à une anomalie de la production des sécrétions acides de cet organe ou à des phénomènes infectieux. La cause infectieuse la plus fréquente de gastrite est une contamination par *Helicobacter pylori*. La présence de ce microorganisme dans le mucus gastrique a longtemps été ignorée, et sa découverte remonte seulement à une

vingtaine d'années, en 1982. Les caractéristiques métaboliques de ces bactéries leur permettent de générer autour d'eux un microenvironnement permissif, notamment en modifiant le pH local par la production d'une uréase. Les gastrites à *H.pylori* sont plus fréquentes autour du bassin méditerranéen, mais elles se rencontrent dans tous les pays. Le contagio est probablement alimentaire, intrafamilial ou communautaire. Non détectées et non traitées, les gastrites à *H. pylori* peuvent être à l'origine de cancers gastriques.

Le diagnostic d'une infection à *H.pylori* peut être fait par l'examen microscopique d'une biopsie gastrique (Genta 1994).

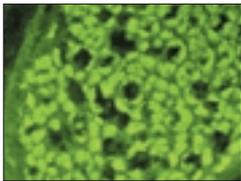
Cependant les tests sérologiques sont largement préférés à cette intervention. Les patients développent vis-à-vis de *H.pylori* des réponses IgM, IgA et IgG détectables au niveau systémique. Dans la muqueuse inflammatoire, la lamina propria gastrique habituellement dépourvue de plasmocytes est riche d'un infiltrat cellulaire associant des polynucléaires et des plasmocytes producteurs de ces trois isotypes (Svennerholm 2003).

Les trousse ELISA disponibles pour ce diagnostic sérologique contiennent des préparations antigéniques plus ou moins purifiées. A noter que des IgA anti-*H.pylori* peuvent également être détectées dans la salive ou les urines et que des tests spécifiques ont été développés pour identifier les antigènes de *H pylori* dans les fèces des patients.

Il est également possible de réaliser un test respiratoire non invasif à l'urée marquée au ¹³C qui permet de détecter l'activité uréase des bactéries et est surtout utilisé pour vérifier l'efficacité d'un traitement. Il consiste à faire boire au patient un liquide contenant de l'urée marquée et à mesurer l'élimination par les poumons du carbone marqué libéré par dégradation de l'urée par les bactéries.

Au cours de la *maladie de Biermer*, des auto-anticorps dirigés contre les cellules pariétales gastriques sont produits par les malades, et ces cellules sont progressivement détruites dans le contexte d'une gastrite atrophique. Par ailleurs, ces auto-anticorps peuvent empêcher la captation et le transport par ces cellules de la vitamine B12

alimentaire, conduisant à un déficit en folates et une anomalie de la maturation des érythroblastes (Harty 1985). C'est une anémie macrocytaire, et la recherche des auto-anticorps, détectables dans le sérum des patients, peut être réalisée en immunofluorescence indirecte, sur coupes d'estomac humain ou murin. Une fluorescence caractéristique des cellules pariétales permet de poser le diagnostic étiologique de cette anémie.



Anticorps anti-cellules pariétales gastrique. Immunofluorescence indirecte sur coupe à la congélation d'estomac de souris.

L'intestin grêle

La *maladie coeliaque* est une pathologie assez fréquente, caractérisée par une intolérance au gluten. Elle est classée dans les maladies auto-immunes car l'association des protéines du gluten à certaines protéines de la muqueuse intestinale conduit à la production d'anticorps. Quatre types majeurs d'anticorps doivent être recherchés pour effectuer le diagnostic de maladie coeliaque : des anticorps anti-gliadine, anti-réticuline, anti-endomysium et anti-transglutaminase.

Les anticorps anti-gliadine sont ceux initialement produits contre les protéines du gluten. Il s'agit de composants de la farine de blé, dont des analogues sont présents dans les autres céréales. Ils peuvent être recherchés par une technique ELISA.

Les anticorps anti-réticuline résultent de la fixation des protéines du gluten sur les fibres de réticuline des tissus de soutien. Leur détection se fait sur des coupes à la congélation de rein de souris. La réticuline entourant les tubules rénaux constitue le substrat des anticorps.

Les anticorps anti-endomysium sont détectés en immunofluorescence indirecte sur des coupes d'œsophage de rat ou d'artère ombilicale. L'endomysium y entoure les fibres musculaires lisses.

Enfin, les anticorps anti-transglutaminase sont sans doute les plus spécifiques de la maladie puisqu'ils sont dirigés contre l'enzyme qui dégrade physiologiquement les protéines du gluten. Ces anticorps ne sont cependant pas retrouvés chez tous les

patients, et la recherche de l'ensemble du panel est utile. Les anticorps anti-transglutaminase sont détectés en ELISA, contre de la transglutaminase purifiée ou recombinante (Piper 2002).

Il est également fondamental de rechercher, pour toutes ces spécificités, à la fois les anticorps d'isotype IgG et ceux d'isotype IgA. En effet, seuls ces derniers sont réellement pathognomoniques de la maladie, sauf en cas de déficit congénital en IgA. Devant un bilan de positivité d'un ou plusieurs de ces anticorps seulement en IgG, il faut se poser la question d'un tel déficit, peut être déjà identifié dans l'histoire du patient, ou à vérifier par un dosage pondéral des IgA sériques.

La maladie coeliaque peut se révéler à tout âge, mais la population pédiatrique est classiquement la plus touchée. Pour certains enfants, elle est liée à une immaturité du système immunitaire, et peut être résolutive après une période plus ou moins longue de régime sans gluten. Elle peut également persister toute la vie. Les signes cliniques disparaissent avec l'arrêt de la consommation de gluten, mais ce régime est difficile à suivre, et assez onéreux de par les produits de substitution aux aliments riches en gluten.

Sur le plan clinique, on observe chez les enfants un retard staturo pondéral, des selles molles fréquentes et nauséabondes, des flatulences, parfois une anémie. Les adultes présentent un amaigrissement, les mêmes troubles du transit, une anémie ferriprive, parfois des signes neurologiques.

L'endoscopie montre une muqueuse duodénale lisse, rouge, inflammatoire. La biopsie intestinale permet d'observer un effacement des cryptes intestinales, avec un aplatissement de l'épithélium de couverture, et une lamina propria de hauteur augmentée, contenant des cellules inflammatoires mononucléées. Le nombre d'IEL est augmenté dans l'épithélium de revêtement.

Ces altérations de la muqueuse duodénale conduisent à des anomalies d'absorption des nutriments, expliquant la perte de poids ou le retard staturo-pondéral, ainsi que l'anémie par carence en apports martiaux. Les anomalies neurologiques, de type cognitif, peuvent s'expliquer par une carence en folates.

Le colon

Maladie de Crohn et rectocolite-hémorragique sont les deux principales maladies inflammatoires chroniques intestinales ou "MICI", appelées "inflammatory bowel diseases" (IBD) par les anglosaxons.

La maladie de Crohn est une entérite segmentaire ou plurisegmentaire ulcéro-scléreuse qui peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche au côlon. On parle parfois d'iléocolite granulomateuse.

La rectocolite hémorragique (RCH) touche en partie ou en totalité la muqueuse du côlon, et constamment celle du rectum

Ce sont des pathologies inflammatoires invalidantes. Les signes cliniques de la maladie de Crohn diffèrent selon la localisation des lésions, mais sont la répercussion d'un transit rendu difficile dans une muqueuse à la lumière rétrécie par les phénomènes inflammatoires de la lamina propria, conduisant à des douleurs abdominales accompagnées ou non de constipation. En cas de stase de la flore, les patients peuvent rapporter des diarrhées et présenter des signes cliniques de malabsorption.

La RCH s'accompagne plutôt de diarrhées abondantes, glaireuses, souvent hémorragiques. Des signes biologiques peuvent être associés à la RCH comme une augmentation des protéines de l'inflammation et de la vitesse de sédimentation, une thrombocytose et une baisse de l'hémoglobine.

Sur le plan anatomopathologique la muqueuse est envahie dans les deux cas par un infiltrat cellulaire associant des polynucléaires, des cellules macrophagiques et des lymphocytes T. Les lésions inflammatoires sont limitées à la muqueuse superficielle dans la RCH, alors que les granulomes de la maladie de Crohn peuvent s'étendre sur toute la hauteur de la muqueuse. Dans cette affection, les lésions ulcéro-nécrotiques peuvent conduire à la formation de fistules, et de solutions de continuité avec les organes adjacents (autres anses intestinales, vessie, vagin, peau...).

Une anomalie de la tolérance à la flore intestinale est avancée dans les hypothèses

étiologiques, de même que des facteurs de prédisposition génétique. Le déséquilibre de la flore est avancé notamment en raison de la fréquence plus faible de ces maladies dans les milieux sociaux défavorisés où l'exposition aux antigènes environnementaux est plus variée. Le tabac joue un rôle ambivalent, protecteur dans la RCH, aggravant dans la maladie de Crohn.

Il s'agit également de maladies auto-immunes, se déclenchant souvent chez la jeune femme, avec un pic de fréquence autour de 15-30 ans et un second après 60 ans.

Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'imagerie et les biopsies intestinales. Sur le plan biologique, schématiquement, la maladie de Crohn est caractérisée par la présence d'anticorps dirigés contre les mannanes, notamment de *Saccharomyces cerevisiae*, encore appelés ASCA (Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antibodies) alors que la RCH est associée à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) donnant une image périnucléaire particulière (Reumaux 2003; Klebl 2004).

Les ASCA sont détectables en ELISA, et les ANCA par immunofluorescence indirecte sur polynucléaires humains fixés à l'éthanol.

Les manifestations inflammatoires qui dominent les tableaux cliniques ont conduit à des essais thérapeutiques avec des monoclonaux anti-TNF ou de l'IL-10 recombinante pour tenter de contrer la production des cytokines proinflammatoires. En effet, les modèles animaux reproduisant ces deux maladies par l'utilisation de TNBS (2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid) ou d'oxazolone régressent de façon spectaculaire avec ce type de traitements, mais le transfert chez l'homme n'a pas donné les résultats escomptés, malgré quelques rémissions.

Le système génito-urinaire

La vessie

La vessie constitue un environnement stérile, bordé par une muqueuse élastique, pauvre en cellules de l'immunité. Ce tissu est néanmoins capable de recruter si besoin les

éléments cellulaires nécessaires à l'éradication d'une infection. Ainsi, dans les cystites, des biopsies vésicales permettent de mettre en évidence la présence de plasmocytes producteurs d'IgM et d'IgA. Ces anticorps peuvent être retrouvés dans les urines, mais le diagnostic repose le plus souvent sur la caractérisation directe du germe en cause.

Le système génital

La protection de la sphère génitale est assurée dans des conditions physiologiques plus par la flore spécifique, ses sécrétions et l'étanchéité épithéliale que par la mise en jeu de l'immunité cognitive (Russell 2002; Wu 2000; Fritz 1989). Toutefois, comme dans le cas de la muqueuse vésicale, ces tissus peuvent recruter si nécessaire les acteurs de la mise en place d'une réponse immunitaire locale, ou faciliter le passage d'anticorps systémiques.

Ainsi la glaire et le liquide séminal contiennent des IgG et des IgA en concentrations non négligeables.

Les manifestations inflammatoires de ces territoires sont également essentiellement d'origine infectieuse, et la présence d'anticorps spécifiques peut être mise en évidence dans leurs sécrétions. Il faut noter que des infections à répétition peuvent induire des lésions tubaires post-inflammatoires responsables d'infertilité féminine.

En pathologie auto-immune, des anticorps anti-spermatozoïdes peuvent être à l'origine de certaines stérilités masculines. Ces anticorps ont peu d'incidence sur les spermatozoïdes dans le tractus masculin, mais peuvent, dans le tractus féminin, empêcher les gamètes de pénétrer la glaire, ou d'interagir correctement avec les ovocytes.

Certaines femmes développent également des anticorps anti-spermatozoïdes présents dans la glaire, qui induiront les mêmes répercussions sur la fécondation.

Conclusion

Le système immunitaire associé aux muqueuses, en première ligne face aux antigènes environnementaux, a développé de remarquables mécanismes de tolérance non inflammatoire, assurant sa protection dans la grande majorité des cas.

Toutefois, des pathologies infectieuses ou auto-immunes peuvent rompre cette tolérance, le plus souvent localement, parfois de façon plus étendue.

Les outils diagnostiques développés pour ces pathologies reposent sur les mécanismes physiopathologiques impliqués. Ils s'appliquent à l'immunité systémique lorsque les lignes de protection muqueuse mises en défaut induisent la production d'anticorps muqueux et sériques, ou bien reposent sur des prélèvements locaux, adaptés au territoire concerné.

Les progrès des connaissances concernant les mécanismes de l'immunité innée, également fort impliquée au niveau muqueux, devraient permettre le développement de nouveaux tests reposant sur ces molécules particulières.

Références

Acheson DW, Luccioli S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18:387-404.

André M, Odenholt I, Schwan A, Axelsson I, Eriksson M, Hoffman M, Molstad S, Runehegen A, Lundborg CS, Wahlstrom R; Swedish Study Group on Antibiotic Use. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:880-6.

Armitage GC; Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol*. 2003;74:1237-47.

Axelsson P, Nystrom B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. 2004;31:749-57.

Baurmash HD. Chronic recurrent parotitis: a closer look at its origin, diagnosis, and management. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:1010-8.

Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:7-12.

Bernstein JM, Ballou M, Rich G, Allen C, Swanson M, Dmochowski J. Lymphocyte subpopulations and cytokines in nasal polyps: is there a local immune system in the nasal polyp? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:526-35.

Besançon-Watelet C, Béné MC, Montagne P, Faure GC, Jankowski R. Eosinophilia and cell activation mediators in nasal secretions. *Laryngoscope*. 2002;112:43-6.

Bevins CL, Martin-Porter E, Ganz T. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. *Gut*. 1999;45:911-5.

Bienenstock J. Bronchus-associated lymphoid tissue and the source of immunoglobulin-containing cells in the mucosa. *Environ Health Perspect*. 1980;35:39-42.

Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol*. 2001;121:28-34.

Brandtzaeg P, Berstad AE, Farstad IN, Haraldsen G, Helgeland L, Jahnsen FL, Johansen FE, Natvig IB, Nilsen EM, Rugtveit J. Mucosal immunity--a major adaptive defence mechanism. *Behring Inst Mitt*. 1997;98:1-23.

Brandtzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunity. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;778:1-27.

Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine.* 2003;21:3382-8.

Brandtzaeg P. The human intestinal immune system: basic cellular and humoral mechanisms. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10:1-24.

Chodosh J, Kennedy RC. The conjunctival lymphoid follicle in mucosal immunology. *DNA Cell Biol.* 2002;21:421-33.

Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:789-815.

Corthesy B, Spertini F. Secretory immunoglobulin A: from mucosal protection to vaccine development. *Biol Chem.* 1999;380:1251-62.

Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7:255-61.

El Kaissouni J, Béné MC, Faure GC. Investigation of activation markers demonstrates significant overexpression of the secretory component on salivary glands epithelial cells in Sjogren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996, 79:236-43.

El Kaissouni J, Béné MC, Thionnois S, Monin P, Vidailhet M, Faure GC. Maturation of B cells in the lamina propria of human gut and bronchi in the first months of human life. *Dev Immunol.* 1998;5:153-9.

Fontana M, Buller TL, Dunipace AJ, Stookey GK, Gregory RL. An In vitro microbial-caries model used to study the efficacy of antibodies to *Streptococcus mutans* surface proteins in preventing dental caries. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7:49-54.

Fritz FJ, Westermann J, Pabst R. The mucosa of the male genital tract; part of the common mucosal secretory immune system? *Eur J Immunol.* 1989;19:475-9.

Fujihashi K, Kato H, van Ginkel FW, Koga T, Boyaka PN, Jackson RJ, Kato R, Hagiwara Y, Etani Y, Goma I, Fujihashi K, Kiyono H, McGhee JR. A revisit of mucosal IgA immunity and oral tolerance. *Acta Odontol Scand.* 2001;59:301-8.

Garner LA. Contact dermatitis to metals. *Dermatol Ther.* 2004;17:321-7.

Genco RJ, Zambon JJ, Murray PA. Serum and gingival fluid antibodies as adjuncts in the diagnosis of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontal disease. *J Periodontol.* 1985;56:41-50.

- Genta RM, Hamner HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:740-3.
- Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, Bollaert PE. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004;141:9-15.
- Grbic JT, Engebretson SP. The future of periodontal diagnostic testing. *Dent Today.* 2003;22:103-11.
- Harty RF, Leibach JR. Immune disorders of the gastrointestinal tract and liver. *Med Clin North Am.* 1985;69:675-704.
- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364:709-21.
- Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;292:1115-8.
- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164:1275-84.
- Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:197-212.
- Kehrli ME Jr, Harp JA. Immunity in the mammary gland. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2001;17:495-516.
- Kiyono H, Kweon MN, Hiroi T, Takahashi I. The mucosal immune system: from specialized immune defense to inflammation and allergy. *Acta Odontol Scand.* 2001;59:145-53.
- Klebl FH, Bataille F, Hofstadter F, Herfarth H, Scholmerich J, Rogler G. Optimising the diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae-antibodies (ASCA) in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2004;19:319-24.
- Knop E, Knop N. Human lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT) belongs to the common mucosal immune system. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(Pt B):861-6.
- Kolopp-Sarda MN, Kohler C, De March AK, Béné MC, Faure G. Discriminative immunophenotype of bronchoalveolar lavage CD4 lymphocytes in sarcoidosis. *Lab Invest.* 2000;80:1065-9.
- Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1086-92.

Kyd JM, Foxwell AR, Cripps AW. Mucosal immunity in the lung and upper airway. *Vaccine*. 2001;19:2527-33.

Listgarten MA, Loomer PM. Microbial identification in the management of periodontal diseases. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8:182-92.

Mayot D, Béné MC, Dron K, Perrin C, Faure GC. Immunologic alterations in patients with sensorineural hearing disorders. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;68:41-5.

Mayot D, Béné MC, Faure GC, Wayoff M, Perrin C. Immunohistologic analysis of the cholesteatoma matrix in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1991;22:115-24.

McClellan KA. Mucosal defense of the outer eye. *Surv Ophthalmol*. 1997;42:233-46.

McDermott MR, Bienenstock J. Evidence for a common mucosal immunologic system. I. Migration of B immunoblasts into intestinal, respiratory, and genital tissues. *J Immunol*. 1979;122:1892-8.

Mestecky J. Saliva as a manifestation of the common mucosal immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;694:184-94.

Navazesh M, Denny P, Sobel S. Saliva: a fountain of opportunity. *J Calif Dent Assoc*. 2002;30:783-8.

Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl)*. 2001;204:367-73.

Nerbrand C, Jasir A, Schalen C. Are current rapid detection tests for Group A Streptococci sensitive enough? Evaluation of 2 commercial kits. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:797-9.

Nishino K, Fukushima A, Ueno H. Retinal S-antigen-reactive lymphocytes in a patient with uveitis associated with myelodysplastic syndromes. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47:265-7.

O'Byrne PM, Inman MD, Adelroth E. Reassessing the Th2 cytokine basis of asthma. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:244-8.

Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, Sudhoff H. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261:6-24.

Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr*. 2002;41 Suppl 1:132-7.

Pabst R, Tschernig T. Lymphocytes in the lung: an often neglected cell. Numbers, characterization and compartmentalization. *Anat Embryol (Berl)*. 1995;192:293-9.

Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:485-94.

- Picado C. Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2:488-93.
- Piper JL, Gray GM, Khosla C. High selectivity of human tissue transglutaminase for immunoactive gliadin peptides: implications for celiac sprue. *Biochemistry.* 2002;41:386-93.
- Plombas M, Gobert B, De March AK, Sarda MN, Sixou M, Béné MC, Miller N, Faure GC. Isotypic antibody response to plaque anaerobes in periodontal disease. *J Periodontol.* 2002;73:1507-11.
- Reumaux D, Sendid B, Poulain D, Duthilleul P, Dewit O, Colombel JF. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:19-35.
- Russell MW, Mestecky J. Humoral immune responses to microbial infections in the genital tract. *Microbes Infect.* 2002;4:667-77.
- Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:9-17.
- Shahab R, Phillips DE, Jones AS. Prostaglandins, leukotrienes and perennial rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2004;118:500-7.
- Sminia T, van der Brugge-Gamelkoorn GJ, Jeurissen SH. Structure and function of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). *Crit Rev Immunol.* 1989;9:119-50.
- Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjogren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res.* 2002;33:95-106.
- Spurzem JR, Romberger DJ, Von Essen SG. Agricultural lung disease. *Clin Chest Med.* 2002;23:795-810.
- Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:495-549.
- Svennerholm AM, Quiding-Jarbrink M. Priming and expression of immune responses in the gastric mucosa. *Microbes Infect.* 2003;5:731-9.
- Tlaskalova-Hogenova H, Tuckova L, Lodinova-Zadnikova R, Stepankova R, Cukrowska B, Funda DP, Striz I, Kozakova H, Trebichavsky I, Sokol D, Rehakova Z, Sinkora J, Fundova P, Horakova D, Jelinkova L, Sanchez D. Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128:77-89.
- van Kempen MJ, Rijkers GT, van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;122:8-19.
- van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res.* 2004;38:247-53.

- Vazquez-Abad D, Rothfield NF. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol*. 1995;12:145-57.
- Vinke JG, KleinJan A, Severijnen LW, Fokkens WJ. Passive smoking causes an 'allergic' cell infiltrate in the nasal mucosa of non-atopic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;51:73-81.
- Watanabe N, Yoshimura H, Shinoda M, Bundo J, Mogi G. Lymphocyte-mucosal interaction of the middle ear mucosa. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1992;493:137-40.
- Wild LG, Lopez M. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11:3-15.
- Wu HY, Abdu S, Stinson D, Russell MW. Generation of female genital tract antibody responses by local or central (common) mucosal immunization. *Infect Immun*. 2000;68:5539-45.
- Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behcet syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:38-42.
- Zivny JH, Moldoveanu Z, Vu HL, Russell MW, Mestecky J, Elson CO. Mechanisms of immune tolerance to food antigens in humans. *Clin Immunol*. 2001;101:158-68.

Pathologie inflammatoire rhumatismale

Professeur Aleth Perdriger

CHAPITRE III

Généralités

Classification

Les arthrites représentent un mode d'entrée assez fréquent pour de nombreuses maladies inflammatoires. La recherche de l'étiologie des arthrites nécessite un examen clinique approfondi et des explorations complémentaires guidés par la clinique.

L'inflammation chronique d'une articulation peut se voir dans des circonstances très variées.

- les maladies de système ;
- les spondylarthropathies ;
- les vascularites.

Les maladies de système (tableau 1) :

La pathologie inflammatoire rhumatismale peut toucher la membrane synoviale, dans le cadre d'un dysfonctionnement du système immunitaire au cours des maladies auto-immunes dites maladies de système. L'inflammation chronique de la membrane synoviale se traduit par l'apparition d'arthralgies ou d'arthrites. Mais l'inflammation chronique peut également toucher d'autres organes, avec des atteintes systémiques qui sont parfois au premier plan.

Les maladies de système sont nombreuses, d'expression polymorphe.

- Le diagnostic des nombreuses maladies de système, repose sur l'exploration clinique et para-clinique d'un organe cible, caractéristique d'une pathologie.
- La présence d'auto-anticorps, secondaire au dysfonctionnement du système immunitaire, présente une grande valeur diagnostique dans un contexte clinique évocateur mais les auto-anticorps sont rarement spécifiques.
- La gravité de la maladie se définit par la sévérité des manifestations viscérales associées.

La classification nosologique des maladies de système repose sur l'utilisation de critères diagnostiques.

Tableau 1 : Principales maladies de système

la polyarthrite rhumatoïde (PR)
le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)
le lupus érythémateux systémique (LED)
la polymyosite et dermatopolymyosite (DM-PM)
la sclérodermie systémique et le syndrome de CREST
la connectivite mixte ou syndrome de Sharp
la maladie de Still de l'adulte.

Les spondylarthropathies (tableau 2) :

La pathologie inflammatoire rhumatismale peut toucher les zones d'insertion des tendons, des ligaments ou de la capsule articulaire. Il s'agit alors d'enthésites (pathologie inflammatoire des enthèses) qui caractérisent les spondylarthropathies.

Le diagnostic de spondylarthropathie repose sur la notion de terrain génétique, et en particulier, la présence du HLA-B27 et/ou l'existence d'une atteinte rachidienne, se manifestant essentiellement par une sacroïllite.

Les manifestations extra-articulaires peuvent être liées soit à la spondylarthropathie, soit à une pathologie associée, comme l'atteinte cutanée du psoriasis ou les colites inflammatoires des maladies digestives.

Tableau 2 : Les principales spondylarthropathies

la spondylarthrite ankylosante (SPA)
le rhumatisme psoriasique (RhP)
le rhumatisme des entérocolopathies
les arthrites réactionnelles
les spondylarthropathies indifférenciées

Les vascularites (tableau 3) :

Plus rarement, l'atteinte articulaire accompagne des atteintes inflammatoires des vaisseaux, dans le cadre des vascularites pouvant être primitives ou secondaires à une maladie de système.

Les vascularites sont des pathologies inflammatoires des vaisseaux, avec un infiltrat et un épaissement des parois vasculaires. La gravité des atteintes est liée au risque d'occlusion vasculaire et de thrombose, avec nécrose tissulaire en amont.

Les manifestations articulaires peuvent être présentes, le plus souvent au second plan derrière les manifestations cutanées, neurologiques ou viscérales dues aux atteintes vasculaires. Néanmoins, l'atteinte rhumatismale peut être révélatrice.

Les vascularites sont très nombreuses, et vont être classées selon deux critères :

- la taille et la nature du vaisseau atteint
- la nature histologique de l'atteinte vasculaire.

Tableau 3 : Principales vascularites primitives :

la maladie de Horton
la péri-artérite noueuse
la maladie de Churg et Strauss
la maladie de Wegener

Sémiologie de la pathologie rhumatismale inflammatoire :

La sémiologie articulaire comprend l'analyse de deux signes essentiels, les douleurs et l'impotence fonctionnelle. Ces deux signes présentent des caractéristiques qui permettent de distinguer la pathologie inflammatoire articulaire, des maladies dégénératives (arthrose) et des atteintes péri-articulaires (tendinopathies).

La douleur inflammatoire :

La douleur inflammatoire présente un rythme nyctéméral caractéristique. Il s'agit d'une douleur prédominant le matin, et nocturne, réveillant le malade en seconde partie de nuit. Ce rythme particulier est dû à la présence d'un œdème inflammatoire et à la

vasodilatation. Cet oedème est maximal lorsque le sujet est au repos, et il a tendance à s'atténuer au cours du mouvement, dans la journée. L'intensité et la durée de la raideur matinale permettent de juger de l'importance de l'inflammation.

La douleur inflammatoire peut être la seule manifestation de l'atteinte articulaire, il s'agit alors d'arthralgies. Si la douleur est associée à un épanchement articulaire, il s'agit alors d'arthrites.

L'impotence fonctionnelle :

L'impotence fonctionnelle est la conséquence de l'atteinte inflammatoire articulaire, avec un enraidissement dans toutes les directions de la mobilité articulaire. Cet enraidissement inflammatoire peut, comme la douleur, s'améliorer au cours de la journée. Il est réversible avec un traitement efficace.

De façon inconstante, la pathologie inflammatoire rhumatismale peut conduire à une altération des structures articulaires avec déformations. L'altération articulaire qui en résulte a un caractère définitif, qui persiste même si l'inflammation est contrôlée. Cette destruction articulaire peut conduire à un handicap fonctionnel plus ou moins sévère, avec un retentissement sur la vie quotidienne des malades, la vie familiale, sociale et professionnelle.

Sévérité de la pathologie inflammatoire rhumatismale :

La gravité de la pathologie inflammatoire rhumatismale peut être secondaire :

- à l'importance de la destruction articulaire, et au handicap fonctionnel ;
- aux manifestations systémiques associées qui traduisent le caractère général de l'atteinte inflammatoire ;
- et parfois aux complications iatrogènes liées aux traitements.

Les maladies de système

La polyarthrite rhumatoïde

Définition :

L'organe cible de la polyarthrite rhumatoïde est le tissu synovial, siège de la réaction inflammatoire et auto-immune. La synoviale s'épaissit, constituant le pannus rhumatoïde, caractéristique. Le pannus rhumatoïde est constitué d'un infiltrat lympho-plasmocytaire et de synoviocytes hyperplasiques. Il se caractérise par son caractère agressif qui conduit, plus ou moins rapidement à la destruction des structures articulaires.

Cette altération de l'articulation apparaît avec plus ou moins de rapidité selon les formes de la maladie. Elle se traduit radiologiquement par une déminéralisation des extrémités épiphysaires, et surtout, la présence d'érosions osseuses et d'une altération du cartilage avec pincement de l'interligne sur les radiographies. Les structures péri-articulaires sont également touchées, avec un infiltrat par le pannus des tendons et des ligaments (téno-synovites) avec une fragilité tendineuse, pouvant conduire à des ruptures. Ces lésions sont à l'origine de déformations, et d'un handicap.

Terrain :

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence est estimée à environ 0,5 % de la population générale. Elle est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Manifestations cliniques révélatrices :

La polyarthrite rhumatoïde au début, touche, dans sa forme typique, les articulations distales, et en particulier les deux poignets, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales, et les avant-pieds (métatarsophalangiennes), respectant les IPD. L'atteinte articulaire est bilatérale et symétrique. Les douleurs articulaires sont de rythme inflammatoire avec dérouillage matinal prolongé, supérieur à 30 minutes et

des réveils nocturnes. Les douleurs s'accompagnent d'un gonflement articulaire palpable, la synovite, indispensable pour le diagnostic. (photo 1)

Cette atteinte est additive, avec une atteinte successive de plusieurs articulations et peut se généraliser à presque toutes les articulations. L'atteinte du rachis cervical est également fréquente, en particulier les sub-luxations C1-C2. La polyarthrite rhumatoïde respecte le rachis lombaire, dorsal et les articulations sacro-iliaques.

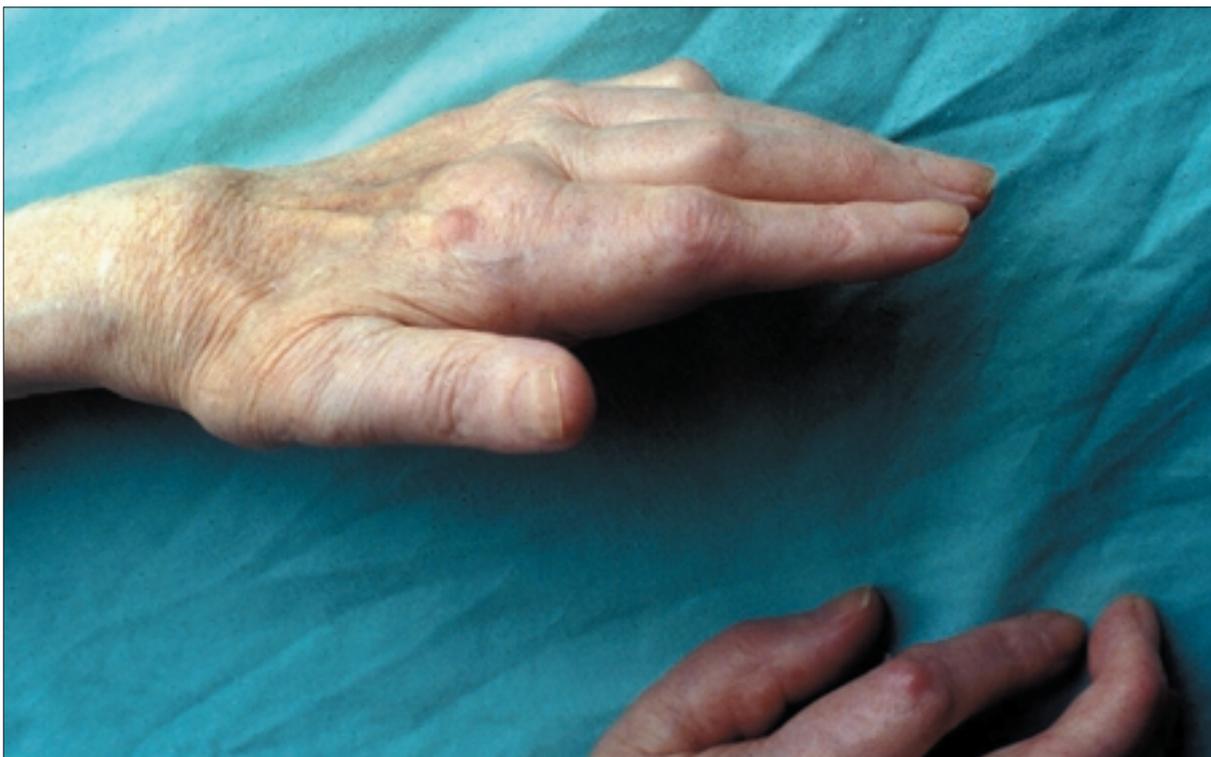


Photo 1 : polyarthrite rhumatoïde. Synovite du poignet, des métacarpophalangiennes et des interphalangiennes proximales.

Les manifestations associées :

La réaction inflammatoire peut également toucher différents organes, en dehors de l'articulation (manifestations extra-articulaires).

Les plus fréquentes sont :

- **les nodules rhumatoïdes** : ils sont présents chez environ 20 % des patients. Il s'agit de tuméfactions sous cutanées, fermes, mobiles et indolores, siégeant souvent à la face postérieure de l'avant bras, au dos de la main, en regard des articulations touchées. En fait, ils peuvent être présents sur n'importe quelle partie du corps, et même au niveau des organes profonds (poumons, valves cardiaques).

■ **les manifestations pleuro-pulmonaires** : elles sont présentes dans environ 5 à 20 % des cas selon les auteurs. Il peut s'agir :

- de nodules rhumatoïdes à localisation pulmonaire, qui posent surtout des problèmes de diagnostic différentiel ;
- une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, avec un syndrome restrictif sur les explorations fonctionnelles respiratoires ;
- une pleurésie exsudative, avec toux et dyspnée, posant le problème du diagnostic différentiel avec une infection.

■ **un syndrome de Raynaud** est présent dans 5 à 10 % des cas.

■ **des adénopathies** sont présentes chez environ 20 % des PR.

■ **la splénomégalie** est rare. Elle peut faire partie d'un syndrome de Felty associant polyarthrite rhumatoïde, neutropénie et splénomégalie.

■ **les manifestations cardiaques** sont rares, le plus souvent à type de péricardite. Quelques atteintes valvulaires peuvent se voir.

■ **les vascularites** secondaires à une polyarthrite peuvent compliquer environ 1 % des PR. Le diagnostic est évoqué devant l'association de signes cutanés à type de micro infarctus unguéaux, des ulcères cutanés, ou un purpura vasculaire, avec des signes neurologiques (polynévrite ou multinévrite sensitivo-motrice).

Les examens du diagnostic :

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde repose sur :

- L'existence de manifestations articulaires inflammatoires.
- Les atteintes radiologiques ([photo 2](#), [photo 3](#)) : érosions articulaires, pincement de l'interligne. Ces atteintes radiologiques sont d'apparition tardive (au cours de la première année). La première atteinte érosive touche souvent la tête du 5ème métatarsien et doit être recherchée de façon systématique sur les clichés des avant-pieds, incidence de face et de 3/4. L'atteinte articulaire peut être observée de façon précoce par des techniques d'imagerie performante, comme l'imagerie par résonance nucléaire ou l'échographie articulaire.

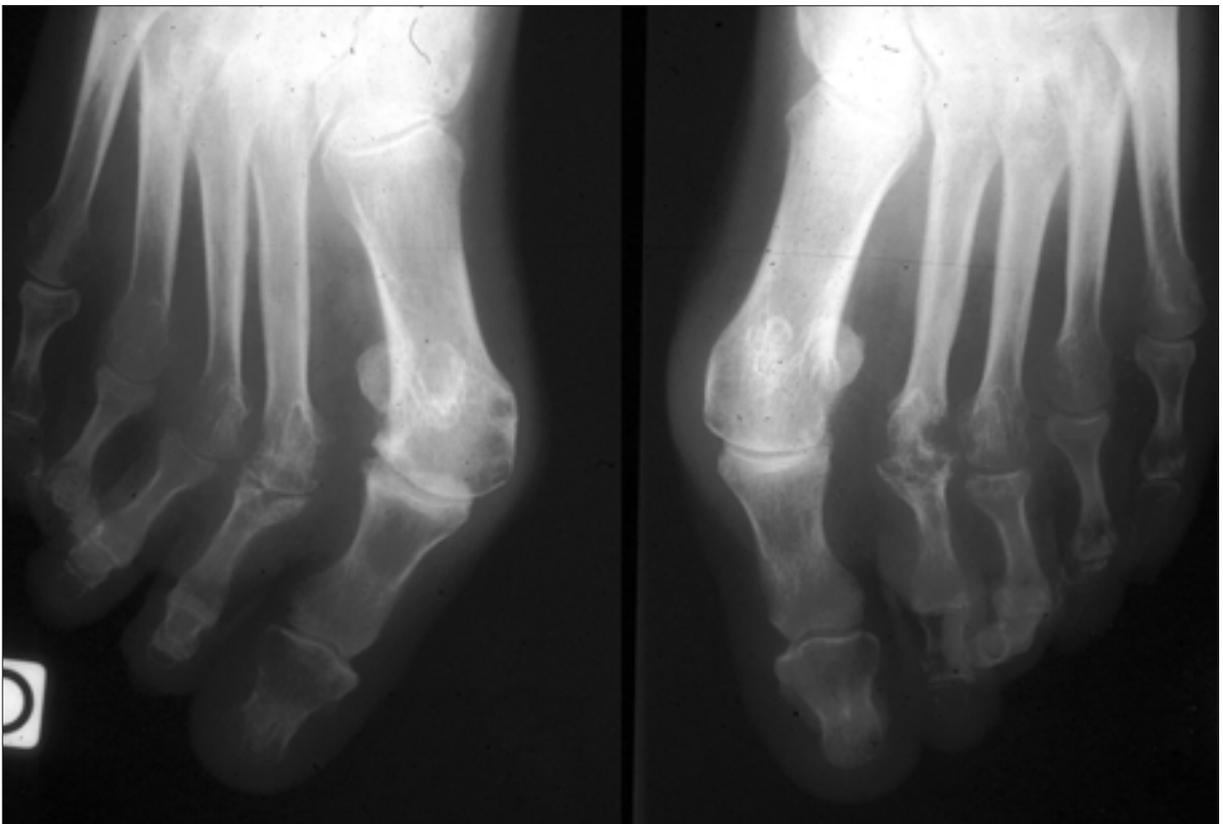


Photo 2 et 3 : radiographies des mains de face (2) et des avant-pieds de face (3) dans la polyarthrite rhumatoïde. Pincements et érosions articulaires.

- L'élimination d'une autre connectivite, en particulier, une maladie lupique par l'examen clinique et la recherche des auto-anticorps (Cf infra).

L'activité de la polyarthrite rhumatoïde est définie par l'association de différents critères cliniques et biologiques :

- le nombre d'articulations douloureuses ;
- le nombre d'articulations gonflées ;
- l'augmentation de la VS ;
- l'activité de la maladie selon l'avis du patient, en fonction d'une échelle visuelle analogique graduée entre 0 et 100 mm.

Ces paramètres vont définir un score d'activité articulaire (DAS pour Disease Activity Score) qui permet de suivre l'efficacité des traitements.

Le handicap fonctionnel est évalué par un auto-questionnaire, le HAQ (Health Assessment Questionnaire).

La progression de destruction articulaire est évaluée par le score d'érosions et de pincements (score de Sharp) réalisé à partir de radiographies des mains et des poignets de face, et des avant-pieds, face et 3/4.

Les examens immunologiques utiles au diagnostic, comportent :

- une recherche de facteurs rhumatoïdes (FR), non spécifiques.
- la recherche d'anticorps antipeptides citrullinés (anti-CCP), spécifiques mais modérément sensibles.
- la recherche d'anticorps antinucléaires (recherche d'une connectivite associée).

Critères diagnostiques :

Il existe 7 critères de classification :

- ① Raideur matinale d'au moins une heure.
- ② Arthrite d'au moins trois articulations avec synovite observée par un médecin.
- ③ Les arthrites touchant la main avec un gonflement d'au moins une articulation parmi les poignets, les MCP et les IPP.

- ④ Les arthrites symétriques.
- ⑤ La présence de nodules rhumatoïdes.
- ⑥ Les facteurs rhumatoïdes positifs.
- ⑦ Les lésions radiologiques.

La polyarthrite rhumatoïde sera diagnostiquée en présence d'au moins quatre critères sur sept.

Principes du traitement :

Le traitement d'une polyarthrite nécessite une prise en charge, le plus souvent pluridisciplinaire associant une prise en charge médicale, en rééducation fonctionnelle et en chirurgie.

La prise en charge médicale :

- La douleur et l'inflammation articulaire peuvent être traitées par la prise d'antalgiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou en seconde intention, de corticoïdes, et par le repos.
- La maladie rhumatoïde sera traitée par des traitements de fond qui ne seront efficaces qu'après un délai variable de 6 semaines à 3 mois. Il s'agit :
 - de molécules chimiques : Méthotrexate, Leflunomide, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, Allochrysine, D-Pénicillamine, Tiopronine.
 - de biothérapies : anti-TNF (adalimumab, Infliximab, Etanercept), ou l'Anakinra, le récepteur antagoniste de l'IL1. Ces biothérapies seront réservées aux polyarthrites sévères, résistant à au moins un traitement de fond en particulier le Méthotrexate.
- Des infiltrations locales peuvent être réalisées pour traiter une articulation inflammatoire.

La prise en charge en rééducation fonctionnelle :

Elle est nécessaire en dehors des poussées, pour prévenir les déformations articulaires (rôle de l'ergothérapie) et pour entretenir la mobilité articulaire et la trophicité musculaire (kinésithérapie).

La prise en charge chirurgicale :

Elle est parfois précoce, pour réparer et nettoyer (synovectomie chirurgicale) une articulation lésée.

La chirurgie tardive rétablit une fonction articulaire très altérée, par mise en place d'une prothèse ou d'une arthrodèse de l'articulation.

En résumé :

Les examens complémentaires indispensables au diagnostic de polyarthrite rhumatoïde :

→ ***Radiographies***

- Mains et poignets de face droit et gauche
- Avant-pieds, face et 3/4

→ ***Recherche d'auto-anticorps***

- facteurs rhumatoïdes
- anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP)
- anticorps anti-nucléaires (AAN)

Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)

Définition :

L'organe cible du SGS sont les glandes exocrines, avec une inflammation locale et, secondairement une fibrose conduisant à l'apparition d'un syndrome sec. En particulier, l'inflammation touche les glandes lacrymales, avec une xérophtalmie, et les glandes salivaires, avec une xérostomie.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être isolé, on parle alors de syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, ou associé à une maladie auto-immune (le plus souvent une PR) il s'agit alors d'un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire.

Le terrain :

La prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou secondaire est proche de celle de la polyarthrite rhumatoïde. La prédominance féminine est nette, avec plus de 90 % de femmes. La survenue de la maladie se situe autour de 50 ans.

Les manifestations cliniques révélatrices :

Dans sa forme typique, le syndrome de Gougerot-Sjögren se manifeste par une sécheresse oculaire et buccale qui doit être recherchée par l'interrogatoire :

- la xérophtalmie se manifeste par une irritation oculaire avec sensations de corps étranger, brûlures.
- la sécheresse buccale se manifeste par des sensations de bouche sèche, pâteuse, pouvant gêner l'élocution ou la déglutition.
- le syndrome sec peut également toucher différents organes : sécheresse cutanée, sécheresse des muqueuses génitales, sécheresse de la muqueuse digestive (oesophagite, gastrite atrophique), sécheresse des voies aériennes supérieures (atteintes inflammatoires de la sphère ORL, syndrome obstructif des petites voies aériennes pulmonaires).

Les manifestations associées :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut se révéler également par des signes généraux, ou des manifestations extra-glandulaires.

Les signes généraux :

- l'asthénie est très fréquente au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, pouvant même parfois être associée à des manifestations dépressives.
- Une hypergammaglobulinémie polyclonale est fréquente, et elle peut être révélatrice. Elle est à l'origine d'un syndrome sédimentaire (augmentation de la vitesse de sédimentation, avec une CRP normale). L'inflammation biologique est plus rare.

Les manifestations extra-glandulaires :

- **les manifestations articulaires** : elles sont fréquentes, survenant chez plus de la moitié des malades. Il peut s'agir :
 - d'une polyarthrite distale, bilatérale et symétrique, avec des localisations proches de celles de la polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre d'un syndrome primitif, la polyarthrite ne présente pas de caractère agressif, et les radiographies restent normales, même après plusieurs années d'évolution de l'arthrite.
 - d'arthromyalgies, parfois diffuses, pouvant évoquer un tableau de fibromyalgie.
- **un syndrome de Raynaud** est présent dans environ 20 % des cas.
- **les atteintes pulmonaires** se manifestent par :
 - une irritation des voies aériennes supérieures liée au syndrome sec (syndrome obstructif) ;
 - une fibrose interstitielle diffuse (avec un syndrome restrictif) ;
 - une pneumonie lymphocytaire interstitielle, diagnostiquée par une fibroscopie avec un lavage broncho-alvéolaire.
- **une atteinte neurologique** :
 - les manifestations neurologiques périphériques sont fréquentes, avec des neuropathies sensitives ou sensitivo-motrices. La neuropathie sensitive du trijumeau peut être révélatrice.

- une atteinte neurologique centrale est beaucoup plus rare. Il peut s'agir de déficit neurologique ou de manifestations psychiatriques. Sur l'IRM, il peut exister un aspect d'encéphalopathie démyélinisante, qui pose parfois un problème de diagnostic différentiel avec une sclérose en plaques.
- ***l'atteinte rénale*** est rare, elle est à l'origine d'une acidose tubulaire distale avec hypokaliémie parfois profonde, néphrocalcinose, et insuffisance rénale.
- ***le lymphome*** : le lymphome malin non hodgkinien est la complication rare mais redoutable du syndrome de Gougerot-Sjögren. Le lymphome peut survenir dans le cadre d'un syndrome primitif ou secondaire. L'aspect histologique est de type MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissu).

Les examens du diagnostic :

Les examens complémentaires permettant d'objectiver l'origine inflammatoire du syndrome sec sont indispensables, car les manifestations subjectives de sécheresse oculaire et buccale sont fréquentes et peuvent avoir des origines très diverses (âge, pathologies locales, médicaments...)

Le syndrome sec ophtalmologique sera exploré par :

- Le test de Schirmer : ce test explore l'hyposécrétion lacrymale. Il consiste à déposer une bandelette de papier filtre gradué dans le cul de sac conjonctival inférieur et à mesurer la hauteur de papier humide.
- Un test au Rose Bengale, ou au vert de lissamine. Ce test utilise un colorant vital, instillé dans l'œil, qui va se fixer sur les cellules mortes. L'importance de la fixation définit la présence d'une kérato-conjonctivite sèche.
- Le break-up time (BUT) mesure, après instillation d'un collyre à la fluorescéine, le temps de rupture du film lacrymal. Ce test est d'interprétation plus délicate.

L'exploration de la xérostomie est faite par ;

- L'examen anatomopathologique des glandes salivaires. Le prélèvement est réalisé au niveau des glandes salivaires accessoires. Les lésions caractéristiques comportent des infiltrats lympho-plasmocytaires de la glande organisés en nodules ou follicules, définissant le focus score. Des altérations glandulaires peuvent être observées.

- Les explorations morphologiques des glandes salivaires (scintigraphie des glandes salivaires, sialographie parotidienne) sont d'interprétation plus délicate et sont peu réalisées de première intention.

Les examens biologiques montrent :

- Une hypergammaglobulinémie polyclonale sur l'électrophorèse des protéines, fréquente.
- Certains auto anticorps, qui orientent vers le diagnostic de SGS: les anticorps anti-SSA et anti-SSB.

Critères diagnostiques :

Les critères de classification Américano-Européens de 2002 sont actuellement retenus pour le diagnostic.

Ils comportent six item :

① *Syndrome oculaire avec au moins une réponse positive aux trois questions :*

- a. Avez-vous eu, de façon quotidienne, continue et gênante, les yeux secs pendant plus de trois mois ?
- b. Avez-vous la sensation de sable ou de grains dans les yeux de façon récidivante ?
- c. Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jours ?

② *les symptômes buccaux avec au moins une réponse positive aux trois questions :*

- a. Avez-vous eu la sensation de bouche sèche de façon quotidienne pendant plus de trois mois ?
- b. Avez-vous eu à l'âge adulte un gonflement des glandes salivaires de façon persistante ou récurrente ?
- c. Buvez-vous souvent des liquides pour aider le passage des aliments solides ?

③ *Les signes oculaires : les signes objectifs d'atteinte oculaire sont définis par l'un des deux tests*

- a. Test de Schirmer sans anesthésie ≤ 5 mm en 5 minutes
- b. Score au Rose Bengale ≥ 4 selon Van Bijsterveld.

④ **Caractéristiques histologiques :**

L'infiltrat inflammatoire se mesure par le focus score (FS), c'est-à-dire, le nombre de foyers de plus, de 50 cellules mononucléées par 4mm² de tissu glandulaire. Un focus score est significatif s'il est supérieur à 1.

⑤ **Atteinte des glandes salivaires**

Des signes objectifs d'atteinte des glandes salivaires doivent être présents sur au moins un des tests suivants :

- Flux salivaire au repos \leq à 1,5ml en 15 minutes
- Sialographie parotidienne anormale
- Scintigraphie salivaire anormale

⑥ **Auto anticorps avec au moins un des deux tests suivants**

- a. anticorps anti-Ro (SSA)
- b. anticorps anti-La (SSB)

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif se définit par :

- la présence de quatre tests sur six, avec obligatoirement un critère histologique (n°4) ou un critère sérologique (n°6)
- ou bien, devant la présence de trois des quatre critères objectifs (critères 3, 4, 5 et 6).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire sera retenu devant l'association d'une pathologie inflammatoire bien définie avec un des deux critères subjectifs (critère 1 ou 2) et deux des trois critères n° 3, 4 et 5.

Principes du traitement :

- Le traitement symptomatique du syndrome sec fait appel essentiellement aux traitements locaux.
- La xérophtalmie nécessite l'utilisation de larmes artificielles ou de gels lacrymaux. La présence d'une kéroconjonctivite sèche peut conduire à l'application de la vitamine A.
- La xérostomie se traite par l'utilisation de salive artificielle. Les bonbons ou chewing-gum sans sucre peuvent stimuler la sécrétion salivaire résiduelle. La pilocarpine peut être utilisée à la dose de 3 à 5mg trois fois par jour.
- Le traitement des manifestations articulaires fait appel aux anti-inflammatoires, et à l'utilisation des antipaludéens de synthèse.
- Les manifestations viscérales peuvent nécessiter l'utilisation de corticoïdes.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren :

→ *Exploration d'un syndrome sec*

- examen ophtalmologique avec test de Schirmer et recherche d'une kéroconjonctivite sèche
- la biopsie des glandes salivaires accessoires.

→ *Recherche d'auto-anticorps*

- anticorps anti-nucléaires, de spécificité anti-SSA et anti-SSB

Le lupus érythémateux systémique (LES)

Définition :

Le lupus érythémateux systémique (LES) se caractérise par la production d'auto-anticorps dirigés contre des cibles antigéniques très variées. Il en résulte une très grande diversité dans les organes atteints et dans l'expression clinique de la maladie. La localisation la plus évocatrice est l'atteinte cutanée, qui donne son nom à la maladie (masque en forme de loup de l'atteinte cutanée du visage).

Terrain

Le LES est une maladie de la femme jeune. Le sexe ratio est d'environ 9 femmes pour 1 homme, avec un âge de début autour de 30 ans. La prévalence de la maladie se situe autour de 15 pour 100 000 habitants. La maladie est plus fréquente dans les populations non caucasiennes.

Manifestations cliniques révélatrices :

Les manifestations cutanéomuqueuses sont très évocatrices, même si elles ne sont présentes que chez 9 patients sur 10. L'expression des atteintes cutanées est très polymorphe. Les atteintes les plus caractéristiques sont :

- La photosensibilité.
- L'érythème du visage en aile de papillon ou vespertilio. Il s'agit d'un érythème maculopapuleux, caractéristique par sa topographie, touchant les ailes du nez, les pommettes, la région péri-orbitaire et frontale, donnant l'impression d'un masque. Cet érythème touche également le décolleté et les mains, dans les zones exposées au soleil ([photo 4](#) et [photo 5](#)).
- L'atteinte peut également toucher les muqueuses, avec des ulcérations buccales, plus rarement génitales.



*Photo 4 : Lupus érythémateux systémique.
Eruption du visage (vespertilio)*

Manifestations cliniques associées :

Selon l'organe touché et l'importance de l'atteinte viscérale, la maladie lupique peut être, soit une maladie bénigne, soit une maladie d'une très grande sévérité. Plusieurs manifestations viscérales peuvent être associées et elles évoluent, le plus souvent, dans un contexte d'altération de l'état général, plus ou moins marqué.

Il est ainsi possible d'observer :

- **des manifestations articulaires**, présentes dans environ 90 % des cas. Leur topographie est souvent distale, bilatérale et symétrique, pouvant simuler une polyarthrite rhumatoïde. Il peut s'agir, soit d'arthromyalgies, soit de véritables polyarthrites, non érosives sur les clichés radiologiques successifs.



*Photo 5 : Lupus érythémateux systémique.
Erythème sur les zones découvertes (ici, les mains).*

- ***l'atteinte rénale*** est présente dans environ 50 % des cas, mais c'est la plus fréquente des complications viscérales graves. Il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite, pouvant évoluer de façon plus ou moins rapide vers une insuffisance rénale. L'atteinte glomérulaire se dépiste par la recherche d'une protéinurie à la bandelette. La présence d'une protéinurie voire d'une insuffisance rénale nécessitent la réalisation d'une biopsie rénale pour apprécier la gravité de l'atteinte.
- ***les manifestations cardiaques*** peuvent toucher les trois tuniques cardiaques :
 - les péricardites sont les manifestations cardiaques les plus fréquentes, le plus souvent peu sévères ;
 - l'atteinte valvulaire définit l'endocardite de Liebman-Sachs ;
 - l'atteinte du myocarde est plus rare, avec troubles du rythme ou exceptionnellement insuffisance cardiaque d'installation brutale ;

- **les atteintes pulmonaires** peuvent se manifester par différents tableaux cliniques :
 - un tableau de pneumopathie aiguë fébrile, avec, à la radiographie, des infiltrats bilatéraux prédominant aux bases ;
 - une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, très rare ;
 - exceptionnellement un syndrome d'hémorragies alvéolaires, ou une hypertension artérielle pulmonaire.
- **les manifestations hématologiques** sont fréquentes. Il peut s'agir d'une thrombopénie, d'une anémie hémolytique, ou d'une leucopénie d'origine périphérique.
- **les atteintes du système nerveux central** sont plus rares, mais d'une grande gravité. Les manifestations initiales sont très variées, allant des troubles psychiatriques, à la comitialité ou au déficit moteur. **Les atteintes du système nerveux périphérique** sont plus fréquentes et peuvent se manifester par des tableaux de mononévrites multiples ou des atteintes des nerfs crâniens.

Les examens du diagnostic :

- Le diagnostic de maladie lupique repose sur
 - le bilan immunologique comprenant la recherche d'anticorps antinucléaires (AAN). Des AAN positifs imposent de rechercher la présence d'anticorps spécifiques de la maladie lupique, le plus souvent des anticorps anti-DNA natifs, plus rarement des anti-Sm. D'autres anticorps peuvent être présents, les anticorps anti-SSA, ou plus rarement anticorps anti-RNP, mais ces anticorps ne sont pas spécifiques du LES.
 - le dosage du complément et des fractions du complément qui peuvent être diminuées dans deux circonstances, soit par consommation du complément dans le cadre d'une poussée évolutive de la maladie, soit dans le cadre d'un déficit partiel en fraction du complément, le plus souvent C1q, C4 ou C2.
- Le syndrome des antiphospholipides doit être systématiquement dépisté par :
 - l'étude de l'hémostase, avec un allongement du TCA qui peut être le témoin de la présence d'un anticoagulant circulant.
 - La recherche des anticorps anticardioplipines.

Critères diagnostiques :

Les critères de classification du lupus érythémateux systémique comportent onze critères :

- ① Le rash malaire
- ② Le rash discoïde
- ③ La photosensibilité.
- ④ Les ulcérations buccales, le plus souvent douloureuses.
- ⑤ Une arthrite non érosive touchant plus de deux articulations.
- ⑥ L'atteinte des séreuses, avec une pleurésie ou une péricardite.
- ⑦ L'atteinte rénale avec une protéinurie supérieure à 500mg/24 heures ou la présence de cylindres urinaires.
- ⑧ L'atteinte neurologique avec convulsions ou psychose.
- ⑨ L'atteinte hématologique avec anémie hémolytique, leucopénie inférieure à 4 000/mm³ ou lymphopénie inférieure à 1 500/mm³ ou une thrombocytopénie inférieure à 100 000/mm³.
- ⑩. Les anticorps antinucléaires positifs
- ⑪. La présence d'anticorps anti-DNA natifs ou d'anticorps anti-Sm ou d'anticorps antiphospholipides.

Le diagnostic de lupus érythémateux systémique sera retenu devant la présence de quatre critères simultanés ou successifs.

La prise en charge médicale

Il faut distinguer :

- ① les lupus peu sévères, cutané-articulaires. L'atteinte cutanée peut être améliorée par la prescription d'antipaludéens de synthèse qui représentent les traitements de fond des formes bénignes. Les douleurs peuvent être améliorées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire, les corticoïdes à dose anti-inflammatoire (0,1mg/kg).

- ② Les formes avec atteintes viscérales graves et, en particulier l'atteinte rénale ou l'atteinte du système nerveux central nécessitent un traitement à visée immuno-suppressive :
- Corticoïdes à forte dose (1mg/kg/jour, et/ou bolus de méthylprednisolone à la dose de 1g trois jours de suite).
 - En association à un immunosuppresseur azathioprine 2 à 4mg/kg/jour, ou cyclophosphamide à la dose de 0,7g/m² en bolus mensuel.
- ③ La présence d'un anticoagulant circulant nécessite un traitement spécifique, à visée anti-thrombotique.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic de maladie lupique :

→ *Explorations biologiques*

- NFS + plaquettes
- Hémostase
- Bandelette urinaire

→ *Recherche d'auto-anticorps*

- Anticorps anti-nucléaires
- Anti-DNA natif
- Anti-ENA
- Anti-cardiolipine

→ *Dosage du complément et des fractions du complément*

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Définition

Le syndrome des anti-phospholipides se caractérise par la présence d'anticorps anti-phospholipides qui vont favoriser l'apparition de thromboses artérielles ou veineuses ou de pertes foetales répétées par occlusion des artères placentaires. Il peut être soit primitif, soit secondaire à un lupus érythémateux disséminé.

Terrain :

Le SAPL primitif est plutôt une pathologie du sujet jeune, autour de 30 ans. Le SAPL est une complication fréquente du lupus, présent chez environ 20 % des patients.

Manifestations cliniques révélatrices :

Le SAPL doit être recherché

- De façon systématique chez un patient qui présente un LES.
- Devant l'apparition d'une manifestation thrombotique inhabituelle, de par sa localisation (thrombose d'un membre supérieur) ou le terrain de survenue (sujet jeune), en l'absence de facteurs favorisant les thromboses, et/ou devant le caractère récidivant des atteintes.
- Devant des avortements spontanés à répétition sans cause obstétricale retrouvée.
- Devant un allongement du TCA et/ou la présence d'un anti-coagulant circulant.

Les éléments du diagnostic :

Le syndrome des antiphospholipides peut se manifester par

■ Des signes cliniques évocateurs :

- des thromboses veineuses profondes, de topographie inhabituelle et récidivante.
- des thromboses artérielles.
- des complications obstétricales, avec des pertes foetales.
- un livedo réticularis.

■ Des manifestations biologiques :

- une thrombocytémie.
- une anémie hémolytique.
- un allongement du TCA

Le diagnostic de SAPL sera posé devant la présence d'au moins une des manifestations cliniques suivantes :

- La dissociation de la sérologie syphilitique avec VDRL positif et un TPHA négatif.
- La présence d'anticorps anticardiopines de type IgG.
- La présence d'anticorps anti-beta2 glycoprotéines 1.
- La présence d'anticoagulant lupique ou d'antiprothrombinase.

Les anticorps doivent être retrouvés à deux reprises, à au moins six semaines d'intervalle.

Principe de traitement :

- La présence d'une thrombose conduit à la prescription d'anticoagulants pour une durée prolongée. Un relais par l'aspirine à dose anti-agrégante est possible.
- Le risque de perte fœtale peut être prévenu par la prise d'aspirine à la dose de 100mg/jour jusqu'à la 36ème semaine d'aménorrhée et/ou d'héparine, s'il y a un antécédent thrombotique.
- La présence d'anticorps antiphospholipides chez un sujet asymptomatique conduit surtout à des mesures préventives du risque thrombotique en cas de chirurgie ou d'alitement ou de déplacement en avion.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic de syndrome des anti-phospholipides :

- ***Etude de l'hémostase (TCA)***
- ***Recherche d'auto-anticorps***
 - anticardiopines, anti-phospholipides
 - anticorps anti bêta2 GP1

Sclérodermie systémique et syndrome de CREST

Définition :

La sclérodermie est une pathologie de la micro-circulation qui s'accompagne d'une accumulation de collagène donnant un aspect de sclérose des organes touchés.

Le terrain :

La sclérodermie prédomine chez la femme, avec un sex-ratio d'environ 8 femmes pour deux hommes. Le début se fait entre la 4ème et la 5ème décennie. Il s'agit d'une pathologie rare, avec une prévalence de 5 pour 100 000 habitants.

Les manifestations révélatrices :

Les manifestations les plus caractéristiques de la sclérodermie concernent les atteintes cutanées, avec :

- La maladie de Raynaud ([photo 6](#)) : c'est l'atteinte initiale la plus fréquente de la sclérodermie, présente chez plus de 95 % des patients. La maladie de Raynaud peut rester longtemps la seule manifestation de la maladie. La sémiologie est particulière, car les crises paroxystiques touchent le plus souvent tous les doigts y compris le pouce. L'atteinte peut être sévère avec ischémie distale.
- L'atteinte cutanée se caractérise par une infiltration scléreuse de la peau, touchant le plus souvent les doigts : la sclérodactylie. Il s'agit au départ d'un aspect boudiné et infiltré des doigts, qui va progressivement évoluer vers une fibrose cutanée distale, entraînant une rétraction en flexion des doigts. La sclérose cutanée peut également toucher les mains, les bras, le tronc, le visage avec une diminution de l'ouverture de la bouche.
- D'autres manifestations cutanées peuvent être observées :
 - les télangiectasies au niveau des mains ou du visage.
 - Les calcinoses sous cutanées au niveau des doigts et des membres, bien observées par les radiographies, avec des opacités dans les parties molles.

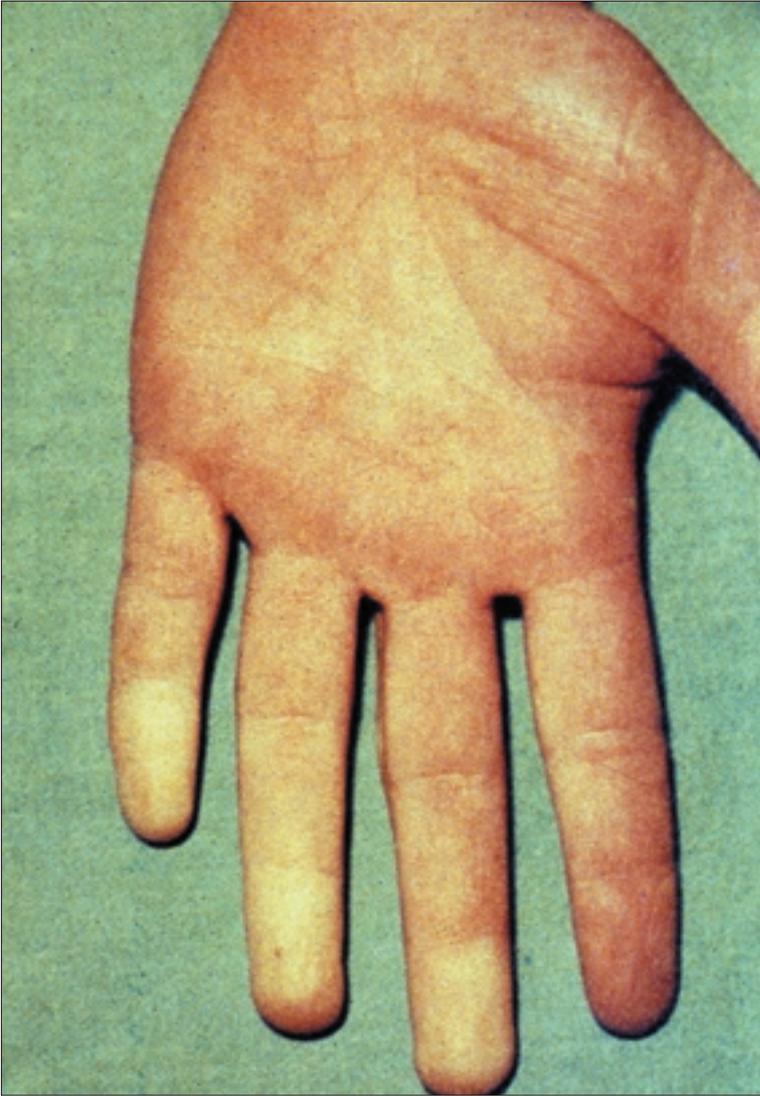


Photo 6 : syndrome de Raynaud

Les manifestations associées :

On distingue les formes systémiques de sclérodermie et le CREST syndrome.

Le CREST syndrome est une forme moins grave de sclérodermie associant :

- Calcinoses sous cutanées.
- Syndrome de Raynaud
- Atteinte oesophagienne
- Sclérodactylie
- Télangectasies

Les formes systémiques peuvent se manifester par :

- Une atteinte pulmonaire pouvant s'exprimer de deux façons :
 - une pneumopathie interstitielle pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire et une insuffisance respiratoire chronique.
 - une hypertension artérielle pulmonaire pouvant être soit primitive, soit secondaire à l'atteinte interstitielle pulmonaire.
- Une atteinte rénale qui représente une complication grave de la sclérodermie. Les lésions, localisées au niveau des artéioles rénales, se manifestent par une hypertension artérielle sévère pouvant être associée à une insuffisance rénale rapidement progressive.
- Des manifestations digestives qui peuvent être observées dans les atteintes systémiques ou les CREST syndromes. La plus caractéristique est une diminution des pressions du sphincter inférieur de l'œsophage favorisant les reflux gastro-oesophagiens.
- Des atteintes articulaires, fréquentes, qui se traduisent par des polyarthralgies ou des polyarthrites.
- Une atteinte cardiaque, est plus rare, mais les trois tuniques peuvent être touchées.

Les éléments du diagnostic :

Le diagnostic de sclérodermie repose sur :

- **La capillaroscopie** : elle permet d'observer les anomalies de la micro-circulation des doigts. L'atteinte caractéristique est la présence de méga-capillaires, assez spécifiques de la maladie.
- **Les examens immunologiques** :
 - la présence d'anticorps anti-centromères (CREST syndrome)
 - la présence d'anticorps anti-Scl-70 (anti-topoisomérase 1) observés dans les formes systémiques.

Les critères diagnostiques :

Les critères de classification des sclérodermies systémiques reposent sur :

- ① La présence d'un critère majeur à savoir, la présence d'une sclérodermie proximale avec une peau tendue, épaissie, indurée.
- ② La présence d'au moins deux critères mineurs parmi :
 - Une sclérodactylie
 - Des ulcérations digitales ou des cicatrices déprimées
 - Une fibrose pulmonaire des deux bases

Principe du traitement :

Les traitements sont nombreux, et le plus souvent peu efficaces

■ Le traitement du syndrome de Raynaud :

- la protection du froid.
- l'utilisation de vasodilatateurs (inhibiteurs calciques).
- l'utilisation d'iloméline en perfusions dans les formes sévère, avec ulcérations cutanées.

■ Les formes systémiques peuvent bénéficier de corticothérapie ou de l'utilisation d'immuno-suppresseur.

■ L'HTAP peut être améliorée par l'utilisation de prostaglandines.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic de sclérodermie

→ **Capillaroscopie**

→ **Recherche d'auto-anticorps**

■ anticorps anti-centromères

■ anticorps anti scl-70

Polymyosite (PM) et Dermatopolymyosites (DP)

Définition :

L'organe cible des polymyosites est le muscle strié, siège d'un infiltrat inflammatoire pouvant conduire à des altérations des cellules musculaires. La dermatopolymyosite associée, à l'atteinte musculaire (inconstante), des manifestations cutanées caractéristiques dans leurs présentations.

Terrain :

Il s'agit d'une pathologie rare, dont la prévalence est estimée à 5 pour 100 000 habitants, touchant plus souvent la femme que l'homme. La maladie survient le plus souvent à l'adolescence, et entre 40 et 60 ans.

Les manifestations cliniques révélatrices :

Les manifestations évocatrices des polymyosites sont celles d'une myopathie inflammatoire, avec :

- Des douleurs inflammatoires, localisées au niveau des muscles, prédominant à la racine des membres, le plus souvent bilatérales et symétriques.
- L'examen clinique retrouve les douleurs musculaires à la palpation, associées à une faiblesse musculaire, avec des difficultés pour se relever d'une chaise sans appuis et une fatigabilité à la marche.
- La myosite peut conduire de façon plus ou moins rapide à une amyotrophie.

L'atteinte cutanée des dermatomyosites se manifeste par un érythème parfois diffus, favorisé par l'exposition au soleil. Certaines manifestations sont très évocatrices du diagnostic :

- un œdème et un érythème des paupières qui peuvent prendre un aspect lilacé ([photo 7](#)).
- des lésions érythémato-squameuses en regard des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales (signe de Gottron) ([photo 8](#)).
- un érythème péri-unguéal, douloureux à la palpation (signe de la manucure).



Photo 7 : polymyosite. Œdème et érythème lilacé des paupières.



Photo 8 : polymyosite. Papules de Gottron sur les métacarpophalangiennes.

Manifestations associées :

- **L'atteinte pulmonaire** est un élément de gravité, survenant dans environ 10 à 20 % des cas. Il peut s'agir d'une hypoventilation par l'atteinte des muscles respiratoires, ou d'une pneumopathie interstitielle évoluant vers la fibrose. L'atteinte pulmonaire interstitielle est souvent associée à la présence d'anticorps anti-synthétases (anti-Jo1 le plus souvent).
- **L'atteinte du muscle cardiaque** peut se révéler par des troubles du rythme ou de la conduction.
- **L'atteinte articulaire** correspond le plus souvent à des arthralgies. Rarement, il s'agit de véritables arthrites.

En présence de manifestations cutanées de dermatopolymyosite, la recherche d'une néoplasie associée, et en particulier, d'un cancer ovarien doit être systématique.

Eléments du diagnostic

L'existence d'une polymyosite sera recherchée par

- L'augmentation des enzymes musculaires : créatine phosphokinase (CPK), aldolase, lactate déshydrogénase (LDH) ;
- L'électromyogramme (EMG) qui montre un tracé myogène ;
- Une biopsie musculaire, réalisée de préférence au niveau du deltoïde ou au niveau d'un muscle cliniquement atteint. L'examen anatomo-pathologique du muscle montre un infiltrat lymphocytaire autour des cellules musculaires. L'examen histologique permet de faire le diagnostic différentiel avec d'autres atteintes musculaires, comme les myosites à inclusion et une myofasciite à macrophages.

Certains examens complémentaires, non demandés de façon systématique, peuvent également être utiles au diagnostic :

- Une IRM musculaire qui permet d'évaluer l'atteinte inflammatoire et la dégénérescence graisseuse du muscle pouvant expliquer un déficit musculaire résiduel.
- Une capillaroscopie péri-unguéale qui montre une micro-angiopathie organique avec présence possible de mégacapillaires.

Les critères diagnostiques :

Les critères de classification des polymyosites sont au nombre de huit:

- ① Faiblesse musculaire proximale.
- ② Elévation des CPK ou des aldolases.
- ③ Douleurs musculaires spontanées ou à la pression.
- ④ Signes myogènes sur l'EMG.
- ⑤ Anticorps anti-Jo1
- ⑥ Des arthralgies ou des arthrites non destructrices.
- ⑦ Des signes inflammatoires systémiques avec fièvre ou élévation des paramètres inflammatoires biologiques.
- ⑧ Des signes histologiques de myosite inflammatoire sur la biopsie musculaire.

Le diagnostic de polymyosite sera retenu devant la présence d'au moins quatre critères positifs sur les huit.

Les critères diagnostiques des dermatopolymyosites comprennent

- Ceux des polymyosites
- associés à au moins un critère cutané sur les trois suivants :
 - ① Erythème oedémateux violacé des paupières supérieures.
 - ② Signes de Gottron.
 - ③ Erythème des faces d'extension des articulations.

Principe du traitement :

Le traitement des dermatopolymyosites repose sur l'utilisation :

- des corticoïdes à dose élevée (1mg/kg, ou en bolus).
- des immunosuppresseurs, soit l'Azathioprine, soit le Méthotrexate.
- sur les formes-cortico-résistantes, les immunoglobulines polyvalentes à la dose de 2g/kg sur 4 à 5 jours.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic polymyosite :

- *Dosage des enzymes musculaires*
- *Examen électromyographique*
- *Biopsie musculaire*
- *Recherche d'anticorps anti Jo1*

Syndrome de Sharp ou Connectivite Mixte

Définition :

La connectivite mixte ou MCTD des anglo-saxons (pour "Mixt connectivite tissue disease") est une maladie inflammatoire chronique qui emprunte des manifestations cliniques à différentes connectivites. Les manifestations cliniques prédominent au niveau de la peau et des articulations. Les atteintes viscérales sévères sont rares. Le syndrome de Sharp s'individualise des autres connectivites par la présence d'anticorps anti-RNP, assez spécifiques.

Terrain :

Il s'agit d'une pathologie rare, dont la prévalence est estimée à 2 pour 100 000 habitants. La prédominance féminine est importante (80 % de femmes). L'âge de début varie entre 20 et 50 ans.

Les manifestations évocatrices :

Les manifestations évocatrices concernent l'atteinte des mains, avec :

- Un syndrome de Raynaud, quasi constant. Les troubles trophiques et les ulcérations cutanées sont cependant absents.
- Un aspect gonflé, boudiné des doigts, avec oedème et des ténosynovites des tendons fléchisseurs.
- Des manifestations articulaires, avec arthralgies ou arthrites des doigts.

Manifestations associées :

On peut observer :

- Une atteinte musculaire fréquente (environ 70 % des cas), avec un tableau de myosite inflammatoire rarement sévère.
- Une atteinte pulmonaire, avec des manifestations variables : atteinte interstitielle pulmonaire pouvant évoluer vers la fibrose, hypertension artérielle pulmonaire.
- Une inflammation des séreuses (péricardite, pleurésie).

- Une atteinte digestive : il s'agit essentiellement d'anomalie du péristaltisme oesophagien, asymptomatique ou associé à un reflux gastro-oesophagien.
- Des adénopathies, une hépato-splénomégalie, des anomalies hématologiques (leucopénie, anémie), sont possibles.

Le syndrome de Sharp évolue le plus souvent de façon favorable, avec une rémission complète possible dans 60 % des cas.

Éléments du diagnostic :

Le diagnostic de syndrome de Sharp repose sur la présence d'anti-RNP

Critères diagnostiques :

Les critères de classification du syndrome de Sharp comportent :

- la présence d'anticorps anti-RNP
- associés à au moins trois de cinq critères cliniques suivants :
 - ① mains boudinées
 - ② synovite
 - ③ myosite
 - ④ phénomène de Raynaud
 - ⑤ acrosclérose

Principe du traitement :

Le traitement associe anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire corticothérapie, avec un traitement de fond, le plus souvent de l'hydroxychloroquine. Le syndrome de Raynaud nécessite un traitement spécifique.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic polymyosite :

- ➔ ***La recherche d'anticorps anti-RNP***

Maladie de Still de l'adulte

Définition :

La maladie de Still de l'adulte se caractérise par l'importance des signes généraux, et en particulier la fièvre qui prédomine souvent la symptomatologie clinique, et par des manifestations articulaires.

Le terrain :

La maladie de Still de l'adulte touche par définition les sujets de plus de 16 ans. Mais c'est une maladie de l'adulte jeune, sans prédominance de sexe. L'incidence annuelle est rare, environ un cas par million d'habitants.

Les manifestations cliniques révélatrices :

La maladie de Still peut se manifester par :

- Une atteinte articulaire : il s'agit d'arthrites ou d'arthralgies pouvant toucher toutes les articulations. Une arthrite chronique fixe d'une articulation peut conduire à des lésions irréversibles de l'articulation dans environ 30 % des cas.
- Des signes généraux :
 - La fièvre est constante, le plus souvent élevée supérieure à 39°. Elle est d'installation brutale, et d'évolution fluctuante avec des pics fébriles vespéraux.
 - Elle peut être associée à une altération de l'état général ou des frissons, posant un diagnostic différentiel difficile avec les infections.
- Une éruption cutanée, plus inconstante. Typiquement, il s'agit de papules ou de maculo-papules siégeant sur le tronc et la racine des membres et sur les zones d'appui. (photo 9). L'éruption est le plus souvent fluctuante, apparaissant surtout de façon concomitante aux pics fébriles en fin de journée. L'éruption disparaît sans séquelle.

Les manifestations associées :

La maladie de Still peut s'accompagner :

- de myalgies, survenant, là encore, de façon concomitante aux pics fébriles. Les enzymes musculaires ne sont pas augmentées.
- d'une atteinte des organes hématopoïétiques : les adénopathies sont fréquentes, superficielles ou profondes. Il peut s'y associer une splénomégalie.
- l'atteinte hépatique se manifeste par une hépatomégalie ou une hépatite biologique.
- l'atteinte des séreuses est fréquente, et en particulier les péricardites et les pleurésies. Un épanchement péritonéal peut également être observé.
- les atteintes viscérales (myocardite, infiltrat pulmonaire, atteinte rénale, atteinte neurologique) sont beaucoup plus rares.



Photo 9 : maladie de Still. Eruption cutanée.

Les éléments du diagnostic :

Il n'existe aucun marqueur biologique spécifique de la maladie de Still de l'adulte.

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques et sur l'élimination d'une étiologie infectieuse ou d'une hémopathie.

Les éléments d'orientation biologique sont :

- l'hyperleucocytose, présente dans 90 % des cas, supérieure à 10 000 leucocytes/mm³, avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles.
- le syndrome inflammatoire, qui est le plus souvent marqué, pouvant conduire à une anémie inflammatoire ou une thrombocytose.
- L'hyperferritinémie : elle est présente dans tout syndrome inflammatoire, mais, dans la maladie de Still, le taux de ferritine est souvent très élevé (supérieur à 5 fois la normale).
- la cytolysé hépatique est fréquente.
- il n'y a pas d'auto-anticorps spécifiques, leur absence permet surtout d'éliminer d'autres connectivites.
- devant ce tableau fébrile, des prélèvements bactériologiques, y compris les hémocultures, sont négatifs.

Les critères du diagnostic :

Les critères de classification comportent :

■ Des critères majeurs :

- ① Une fièvre supérieure ou égale à 39°
- ② des arthralgies
- ③ un érythème fugace
- ④ une pharyngite
- ⑤ un taux de polynucléaires neutrophiles \geq à 80 % des leucocytes
- ⑥ une ferritine glycosylée \geq à 20 %.

■ Des critères mineurs :

- ① un rash maculo-papuleux.
- ② des leucocytes à 10 000/mm³

Le diagnostic de Maladie de Still sera posé devant la présence de 4 critères majeurs ou bien de 3 critères majeurs associés à 2 critères mineurs.

Principe du traitement :

- Le traitement fait essentiellement appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens (Cortancyl : environ 1 mg/kg/jour avec une décroissance rapide). Le fractionnement des doses de Cortancyl en deux prises voire trois prises par jour, est souvent utile pour mieux contrôler l'inflammation.
- Aucun traitement de fond n'a l'autorisation de mise sur le marché. Dans les formes résistantes aux anti-inflammatoires, on peut proposer :
 - le Méthotrexate.
 - Les gammaglobulines polyvalentes.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic de maladie de Still :

→ Explorations biologiques

- NFS + plaquettes
- ferritine

→ Recherches bactériologiques négatives (hémocultures)

Les spondylarthropathies

manifestations des spondylarthropathies

Définition :

Les spondylarthropathies (SpA) sont des rhumatismes inflammatoires chroniques qui ont, pour cibles, les zones d'insertion (ou enthèses) des tendons, des ligaments et de la capsule articulaire.

Il s'agit d'un groupe de rhumatismes inflammatoires chroniques regroupant :

- La spondylarthrite ankylosante (SPA)
- Le rhumatisme psoriasique.
- Les arthrites réactionnelles (ou syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter dans sa forme complète).
- Les manifestations articulaires des entérocolopathies.
- Les spondylarthropathies indifférenciées.

Le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite) s'apparente au groupe des spondylarthropathies.

Le terrain :

La spondylarthrite ankylosante est une pathologie de l'homme jeune, survenant le plus souvent autour de 25 ans, avec un sex-ratio de 3 hommes pour une femme. Sa prévalence est estimée à environ 0,2 % de la population. Pour les spondylarthropathies en général, la prédominance masculine est moins nette, avec des débuts tardifs plus fréquents.

Les manifestations cliniques des spondylarthropathies :

Les spondylarthropathies se caractérisent par :

Le terrain génétique :

Le terrain génétique se définit essentiellement par la présence du HLA B27, présent chez 90% des spondylarthrites ankylosantes, et, chez 50 à 90 % de l'ensemble des spondylarthropathies.

La recherche par l'interrogatoire de spondylarthropathies ou de manifestations associées aux spondylarthropathies dans la famille (et en particulier de psoriasis cutané) a également un grand intérêt diagnostique.

Les manifestations des spondylarthropathies peuvent être regroupées en quatre grands syndromes :

Une atteinte rachidienne :

Cette atteinte débute le plus souvent au niveau des sacro-iliaques, avec des douleurs inflammatoires lombo-fessières, typiquement bilatérales ou à bascule. L'atteinte rachidienne va progressivement s'étendre à l'ensemble du rachis, de façon ascendante, touchant le rachis lombaire, puis dorsal, puis cervical dans les formes les plus classiques.

La douleur traduit l'apparition d'une inflammation sur les zones d'insertion vertébrale des ligaments (ligament vertébral commun antérieur, ligament jaune, ligament épineux) et correspond à une maladie active.

La zone inflammatoire osseuse réagit par des proliférations osseuses sous ligamentaires appelées syndesmophytes. La fusion des syndesmophytes est responsable de l'ankylose rachidienne, avec un enraidissement et des troubles de la statique rachidienne d'apparition tardive, qui contribue à la gravité de la maladie, avec un handicap fonctionnel parfois sévère ([photo 10](#)).

Les atteintes articulaires périphériques :

Il s'agit le plus souvent d'une oligoarthritis, prédominant au niveau des membres inférieurs. L'atteinte des hanches est la plus précoce et la plus fréquente, présente dans



Photo 10 : Spondylarthrite ankylosante évoluée. Troubles statiques rachidiens.

30 à 40 % des cas. Les arthrites se manifestent par des douleurs, des épanchements, et une limitation des amplitudes articulaires pouvant s'accompagner d'une atteinte radiologique destructrice. Au pied, le gonflement inflammatoire de l'ensemble de l'orteil (orteil en "saucisse"), est très évocateur des spondylarthropathies.

Les enthésopathies :

Les atteintes inflammatoires des enthèses se manifestent par des douleurs sur les zones d'insertion tendineuse. La plus fréquente est l'enthésopathie calcanéenne, pouvant être postérieure (insertion des ligaments achilléo-calcanéens) ou inférieure (insertion de l'aponévrose plantaire). D'autres localisations peuvent être présentes, moins fréquentes : la tubérosité tibiale antérieure, la rotule, le grand trochanter, les ischions et les crêtes iliaques.

Les enthésopathies des spondylarthropathies se distinguent des tendinopathies mécaniques par leurs caractères spontanés, le rythme inflammatoire de la douleur prédominant le matin, leur évolution chronique, et leur sensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les manifestations extra-articulaires :

On distingue les manifestations appartenant au tableau de spondylarthropathies, et les manifestations évocatrices d'une pathologie associée aux spondylarthropathies.

a. Manifestations extra-articulaires des spondylarthropathies :

- L'atteinte ophtalmologique est la plus fréquente, survenant chez 10 à 30 % des cas, et peut être révélatrice. Il s'agit d'une uvéite antérieure aiguë dans sa forme la plus typique.
- L'atteinte cardiaque : l'atteinte cardiaque est plus rare et doit être recherchée de façon systématique (auscultation, ECG). Il peut s'agir d'une atteinte valvulaire, le plus souvent d'une insuffisance aortique. Les troubles de la conduction cardiaque sont possibles, avec des blocs auriculo-ventriculaires, des troubles du rythme. La péricardite est rare.
- L'atteinte pulmonaire est une complication sévère des spondylarthropathies. Il s'agit d'une maladie fibro-bulleuse bi-apicale dans sa forme caractéristique et elle s'observe essentiellement dans les formes anciennes de la maladie.
- L'ankylose dorsale se traduit également par un syndrome restrictif pulmonaire d'origine mécanique, pouvant aggraver l'atteinte respiratoire.

D'autres manifestations articulaires peuvent être observées, plus rares :

- Une atteinte rénale, avec des exceptionnelles amyloses, ou les glomérulo-néphrites à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A (maladie de Berger associée).
- Une atteinte neuro-musculaire : des complications neurologiques sont observées, dans le cadre de compressions médullaires par fractures du rachis, de luxations C1-C2 ou de spondylodiscites inflammatoires. D'exceptionnels syndromes de la queue de cheval ont été décrits.

b - Manifestations extra-articulaires dans le cadre des maladies associées :

Il peut s'agir

- De lésions cutanées de psoriasis ([photo 11](#))
- D'atteintes digestives dans le cadre des rhumatismes inflammatoires chroniques avec des diarrhées muco-sanglantes et une altération de l'état général. Les explorations digestives (colonoscopie, avec biopsies) permettent le diagnostic.



Photo 11 : psoriasis cutané.

- D'une atteinte oculaire avec une conjonctivite associée à des antécédents infectieux récents (moins d'un mois) touchant les voies urinaires (urétrites à Chlamydiae) ou des infections digestives (diarrhée liquidienne, infectieuse, dans le cadre des infections à Salmonelles, Shigelles, Yersinia..). Les germes responsables de ces infections ont, comme caractéristiques, d'avoir un développement intra-cellulaire.

Les éléments du diagnostic :

Le diagnostic repose sur :

- La notion de terrain génétique et la recherche de la présence du HLA-B27.
- Les techniques d'imagerie :
 - La radiographie du bassin : les images radiologiques apparaissent tardivement par rapport aux manifestations cliniques. Elles montrent initialement un aspect déminéralisé de l'articulation sacro-iliaque, avec des érosions des berges de l'articulation. Les lésions témoignent de l'inflammation de la zone d'insertion de la capsule sur les deux berges de l'articulation sacro-iliaque. Plus tardivement, les articulations sacro-iliaques vont fusionner.

- Les lésions osseuses seront mieux évaluées sur un scanner des sacro-iliaques, souvent utile au diagnostic lésionnel ([photo 12](#)).
- L'inflammation des zones d'insertions capsulaires ou ligamentaires peut être observée, de façon précoce par la réalisation d'une IRM des sacro-iliaques.
- Les radiographies du rachis permettent d'évaluer l'extension de l'atteinte inflammatoire. Les premières lésions (syndesmophytes) siègent le plus souvent au niveau de la charnière dorso-lombaire. Là encore, le scanner ou l'IRM peuvent être utiles. Tardivement la fusion des syndesmophytes donne des images radiologiques typiques de colonne bambou ([photo 13](#)).

Critères diagnostiques des spondylarthropathies

Le diagnostic de spondylarthropathie peut être posé selon les critères de l'ESSG (European Séronegative Spondylarthropathy Group) ou les critères d'AMOR :

Les critères de l'ESSG :

Critères majeurs :

- synovite passée ou présente, asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs,
ou
- douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passées ou présentes), avec trois caractéristiques parmi les cinq suivantes :
 - ① début avant 45 ans
 - ② début progressif
 - ③ amélioration par les exercices
 - ④ raideur matinale
 - ⑤ durée depuis plus de trois mois.



*Photo 12 :
sacro-iliite sur un scanner
des sacro-iliaques
dans la spondylarthrite
ankylosante.*



*Photo 13 : ankylose rachidienne
observée sur des radiographies
dans une spondylarthrite
évoluée (colonne bambou).*

Critères mineurs :

- antécédents familiaux de spondylarthrite, de psoriasis, d'uvéïte, d'arthrite réactionnelle ou d'entérocolopathie.
- Psoriasis (antécédents ou en cours objectivés par un médecin).
- Infection génitale ou digestive (un mois avant l'arthrite).
- Entérocolopathie (antécédents ou en cours) (Crohn ou RCH).
- Enthésopathie (achilléenne ou plantaire).
- Douleurs fessières à bascule.
- Sacro-iliite.

Le diagnostic de spondylarthropathie repose sur la présence d'un critère majeur et d'un critère mineur.

Les critères d'AMOR :

Ils reposent sur la présence, à l'interrogatoire ou à l'examen clinique des signes suivants :

Manifestations	Cotations
Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale	1
Oligoarthrite asymétrique	2
Douleurs fessières sans précision	1
Douleurs fessières à bascule	2
Doigts ou orteils en "saucisse"	2
Talalgies ou autres enthésopathies	2
Iritis	2
Urétrite non gonococcique ou cervicite (< 1 mois avant l'arthrite)	1
Antécédents de psoriasis, de balanite, ou d'entérocolopathie chronique	2
Une sacro-iléite (supérieure ou égale au stade II)	3
La présence de l'antigène HLA B27 et/ou des antécédents familiaux de spondylarthropathie, de syndrome de Reiter, de psoriasis ou d'entérocolopathie chronique	2
Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide des douleurs à leur arrêt	2

Principes du traitement :

Le traitement des spondylarthropathies comporte 3 aspects :

Le traitement médical :

- Le traitement classique repose essentiellement sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Des infiltrations locales peuvent être utilisées, si l'atteinte inflammatoire est bien localisée (infiltrations des sacro-iliaques par exemple).
- Les traitements de fond n'ont d'intérêt que dans les formes avec des athrites périphériques, (utilisation de méthotrexate ou de la sulfasalazine)
- Les anti-TNF (Infliximab et Etanercept), ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans les spondylarthrites ankylosantes et dans le rhumatisme psoriasis résistant aux traitements classiques.

La prise en charge en rééducation fonctionnelle, à distance de la poussée inflammatoire, permet de réduire l'apparition d'une ankylose.

Les traitements spécifiques des manifestations extra-articulaires associées sont indispensables.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic spondylarthropathies

- **HLA B27**
- **Exploration des sacro-iliaques**
(radiographies de bassin de face)

Le rhumatisme psoriasique

Définition :

Le rhumatisme psoriasique fait partie des spondylarthropathies inflammatoires et se caractérise par la diversité de son expression clinique. Plusieurs formes de rhumatisme psoriasique sont ainsi décrites : une forme à prédominance axiale et une forme prédominant sur les articulations périphériques. Dans environ 30 % des cas, les formes périphériques de rhumatisme psoriasique vont conduire à une destruction articulaire.

Terrain :

Le rhumatisme psoriasique peut survenir à tout âge. Le psoriasis cutané est retrouvé dans 70 % des cas. Le rhumatisme peut cependant précéder ou survenir de façon concomitante à l'atteinte cutanée.

Les manifestations cliniques du rhumatisme psoriasique :

Comme toutes les spondylarthropathies, le rhumatisme psoriasique peut se manifester, à des degrés divers, par :

- **Une forme de rhumatisme à prédominance axiale**, proche de la spondylarthrite ankylosante, avec une sacro-iliite. L'atteinte rachidienne se caractérise par la prédominance de l'atteinte au niveau du segment cervico-dorsal.
- **Des formes de rhumatisme prédominant sur les articulations périphériques**
 - Il s'agit le plus souvent d'une mono ou d'une oligoarthrite, dont le siège prédomine en distal, au niveau des mains et des pieds. De façon caractéristique, ces arthrites sont asymétriques et touchent volontiers les interphalangiennes distales ([photo 14](#)). Cette localisation inflammatoire peut être associée à un doigt ou orteil en "saucisse", avec une atteinte inflammatoire des articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales et interphalangiennes distales d'un même doigt, avec ténosynovite. Cet aspect associé à des lésions psoriasiques de l'ongle est très caractéristique. Ces éléments sémiologiques distinguent le rhumatisme psoriasique de la polyarthrite rhumatoïde, avec laquelle il partage cependant le caractère destructeur des articulations atteintes.



Photo 14 : rhumatisme psoriasique. Atteinte d'une articulation interphalangienne distale.

- Le rhumatisme psoriasique peut se manifester comme une polyarthrite à prédominance distale, bilatérale et symétrique, évoquant un tableau de polyarthrite rhumatoïde. Le diagnostic est évoqué devant l'absence de facteurs rhumatoïdes, et la présence d'un psoriasis cutané.
- **Les formes mutilantes** sont plus rares, et se caractérisent par une acro-ostéolyse des phalangettes, associée à des lésions de psoriasis unguéal.

Les éléments du diagnostic :

Le diagnostic de rhumatisme psoriasique repose essentiellement sur :

- La présence, chez le sujet, ou chez les apparentés, d'un psoriasis cutané.
- La topographie de l'atteinte.
- Les images radiologiques dans les formes destructrices, avec des érosions sous chondrales épiphysaires des phalanges, associées à des ostéophytes marginaux très développés latéralement, créant des images typiques de déformations en cupule des épiphyses ([photo 15](#)).
- Dans les formes axiales, la présence, de lésions radiologiques observées dans les spondylarthropathies : (sacro-iliite, syndesmophytose) avec, dans 50 % des cas, la présence du HLA B27.

Principes de traitement :

Le traitement du rhumatisme psoriasique associe :

- Le traitement du psoriasis cutané ;
- Le traitement du rhumatisme psoriasique :
 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
 - Certains traitements de fond peuvent être utilisés dans les formes périphériques avec une efficacité, et sur l'atteinte articulaire et sur l'atteinte cutanée : Sulfasalazine, Méthotrexate, Ciclosporine.
 - Dans les formes résistantes aux traitements de fonds classiques, les anti-TNF (Etanercept, Infliximab) peuvent être utilisés.



Photo 15 : radiographie de la main de face dans le rhumatisme psoriasique. Érosion articulaire et aspect en cupule de l'IP du pouce.

Les vascularites :

Pseudo-Polyarthrite Rhizomélique et maladie de Horton

La maladie de Horton est la plus fréquente des vascularites, touchant le sujet âgé. Une des manifestations cliniques de la maladie de Horton est la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR). La maladie de Horton et la PPR peuvent cependant survenir de façon indépendante l'une de l'autre et les relations entre ces deux entités cliniques restent très discutées et mal connues.

Pseudopolyarthrite rhizomélique :

Définition :

La pseudopolyarthrite rhizomélique est un rhumatisme inflammatoire du sujet âgé, qui se caractérise par des douleurs de rythme inflammatoire siégeant à la racine des quatre membres.

Le terrain :

La PPR touche le sujet de plus de 50 ans, le plus souvent après 60 ans. Le sex-ratio est proche de 1, avec une discrète prédominance féminine, d'interprétation difficile dans cette tranche d'âge. La prévalence de la maladie se situe autour de 1 pour 1000 habitants dans la population de plus de 50 ans.

Les manifestations cliniques révélatrices :

La pseudo-polyarthrite rhizomélique dans sa forme typique associe :

- **Des douleurs inflammatoires des ceintures scapulaires et pelviennes :** Il s'agit d'arthromyalgies bilatérales et symétriques, évoluant sur un rythme nettement inflammatoire avec des réveils nocturnes et une raideur matinale prolongée. Ces

arthromyalgies sont le plus souvent isolées, sans signe clinique d'arthrite au niveau des articulations touchées, sans déficit musculaire.

- **Une altération de l'état général** plus ou moins marquée, associant de façon inconstante, une asthénie, une anorexie, un amaigrissement et un fébricule.

Les éléments du diagnostic :

Le diagnostic est avant tout clinique, devant le terrain, la localisation et le rythme des douleurs.

- La biologie montre un syndrome inflammatoire quasiment constant, avec élévation de la vitesse de sédimentation et de la CRP. Il peut également exister des anomalies du bilan hépatique avec une augmentation modérée des phosphatases alcalines, secondaire au syndrome inflammatoire.
- Les examens complémentaires permettent essentiellement d'éliminer les diagnostics différentiels :
 - la polymyosite, éliminée devant la normalité des enzymes musculaires.
 - les néoplasies et en particulier le myélome avec l'absence de gammopathie monoclonale sur l'électrophorèse des protéines, et l'absence de protéinurie.
 - une polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé à début rhizomélique, avec l'absence de facteurs rhumatoïdes ou d'anticorps antinucléaires.

Les principes du traitement :

- Le traitement de la PPR repose sur l'utilisation des corticoïdes. La sensibilité de la PPR à une corticothérapie entre 15 et 20mg par jour est un élément important du diagnostic. Les douleurs cèdent le plus souvent en 48 heures. Néanmoins, une corticothérapie prolongée est souvent nécessaire pour éviter les rechutes, avec une décroissance progressive guidée par la clinique et les paramètres inflammatoires biologiques.

Maladie de Horton :

Définition :

La maladie de Horton est une vascularite touchant les artères de moyens et de gros calibres. L'atteinte prédomine dans la région céphalique, et en particulier sur les branches de la carotide externe.

Le terrain :

Le terrain est celui de la PPR, apparaissant souvent après 50 ans avec un pic à 70 ans.

Manifestations cliniques évocatrices :

Une maladie de Horton peut être suspectée dans trois circonstances :

- **des manifestations de vascularite**, touchant de façon préférentielle les branches de la carotide externe. Les manifestations les plus classiques sont les céphalées à prédominance temporale, évoluant sur un rythme inflammatoire.
- **des signes généraux marqués**, avec parfois une fièvre au long cours inexplicée, et des perturbations du bilan biologique inflammatoire (élévation de la VS et/ou de la CRP).
- **devant une pseudo-polyarthrite rhizomélique**, qui peut en être la première manifestation.

Manifestations cliniques de la maladie de Horton :

Les manifestations de vascularite prédominent au niveau des artères céphaliques, mais tous les vaisseaux de moyens et de gros calibres peuvent être touchés.

- La vascularite touche essentiellement les différentes branches de l'artère carotide externe, entraînant une symptomatologie associant : des céphalées, une hyperesthésie du cuir chevelu, une claudication douloureuse de la mâchoire à la mastication.
- D'autres manifestations vasculaires peuvent être également observées, plus atypiques : avec des atteintes des artères coronaires, mésentériques, rénales ou pelviennes. Ces manifestations sont souvent trompeuses, et doivent être recherchées de façon systématique par :

- une palpation des pouls périphériques,
- une prise de la TA aux deux bras, à la recherche d'une asymétrie.

La maladie de Horton peut s'accompagner de manifestations cliniques très variées :

- mono ou polyarthralgies inflammatoires des grosses articulations.
- des manifestations neurologiques centrales ou périphériques qui peuvent être révélées par des accidents vasculaires cérébraux, des déficits neurologiques d'origine centrale, et des troubles psychiatriques.
- des manifestations respiratoires à type de toux sèche ou quinteuse traduisant la présence d'une pneumopathie et/ou d'une pleurésie.

Les complications de la maladie de Horton peuvent être révélatrices :

Une inflammation artérielle peut conduire à une occlusion avec ischémie du lit vasculaire d'aval. L'œil est atteint de façon très fréquente avec :

- la thrombose de l'artère centrale de la rétine.
- la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë observée au fond d'œil avec un œdème papillaire.
- une neuropathie optique rétrobulbaire.

La présence d'une maladie de Horton nécessite le dépistage par l'interrogatoire, l'examen clinique et l'examen ophtalmologique, des atteintes vasculaires oculaires.

Les éléments du diagnostic :

Le diagnostic repose sur la biopsie d'artère temporale.

- L'atteinte histologique, segmentaire et focale, oblige à un prélèvement de fragment artériel de 2 à 4 cm de longueur.
- Les lésions histologiques typiques associent une atteinte touchant les trois tuniques. L'infiltrat inflammatoire prédomine au niveau de la média et de la limitante élastique interne. Cet infiltrat inflammatoire est constitué par des cellules géantes multinucléées, très caractéristiques, mais qui ne sont pas toujours retrouvées. La destruction de la limitante élastique interne est très évocatrice.

- La biopsie d'artère temporale ne doit pas retarder la mise en route du traitement, car les lésions histologiques persistent plusieurs semaines après le début de la corticothérapie.
- Une biopsie d'artère temporale négative n'écarte pas le diagnostic.

Comme la pseudo-polyarthrite rhizomélique, les examens biologiques ne sont pas spécifiques et associent :

- un syndrome inflammatoire marqué.
- des perturbations du bilan hépatique.
- la normalité du bilan immunologique.

Les critères diagnostiques :

Les critères de classification de la maladie de Horton associent :

- ① Début des symptômes après 50 ans.
- ② Céphalées d'apparition récente.
- ③ Anomalies à la palpation des pouls temporaux..
- ④ Augmentation de la VS \geq à 50mm à la 1ère heure.
- ⑤ La biopsie de l'artère temporale anormale.

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins trois critères sur les cinq.

Le principe du traitement :

- Le traitement de la maladie de Horton repose sur la corticothérapie :
 - En l'absence de complication, la dose de corticoïdes conseillée est de 0,5 à 0,7mg/kg/jour.
 - En présence d'une complication (occlusion artérielle avec lésions viscérales), la corticothérapie est utilisée à la dose de 1mg/kg, voire sous forme de bolus de 500 mg à 1g de méthylprednisolone.
- L'existence d'une thrombose artérielle nécessite la mise en route d'un traitement anti-agrégant ou anti-coagulant.

Dans les formes cortico-résistantes, il est souvent nécessaire :

- de fractionner les doses de corticoïdes sur 24 heures.
- d'ajouter parfois à la corticothérapie, un traitement de fond. Aucun traitement n'a fait ses preuves. Différents traitements de fond ont été essayés, et en particulier le Méthotrexate.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic pseudo-polyarthrite rhizomélique :

→ Explorations biologiques

- NFS
- CRP
- Electrophorèse des protéines (absence de pic monoclonal)
- Normalité des enzymes musculaires

→ Recherche d'auto-anticorps

- FR négatif
- AAN négatifs
- Normalité des explorations bactériologiques

Les examens indispensables au diagnostic de maladie de Horton :

- Biopsie de l'artère temporale

Autres vascularites

Les vascularites sont des maladies rares, pouvant entraîner, en l'absence d'un traitement rapide et efficace, des complications viscérales ou fonctionnelles graves. Elles peuvent être primitives, ou compliquer des maladies de système.

Parmi les vascularites primitives plus fréquentes, on distingue :

La périartérite noueuse (PAN)

Définition :

La PAN est une vascularite nécrosante touchant les artères de petits et de moyens calibres. Elle peut être soit primitive, soit survenir dans les suites d'une infection par l'hépatite B.

Le terrain :

Il s'agit d'une pathologie rare, touchant de façon préférentielle le sujet âgé entre 40 et 60 ans et de manière égale l'homme et la femme.

Les manifestations cliniques évocatrices associées :

- une altération de l'état général, souvent précoce et inaugurale.
- un syndrome douloureux avec arthro-myalgies.
- Une atteinte cutanée, avec purpura vasculaire, un livedo, une gangrène distale ([photo 16](#)). Les nodules cutanés (nouures) sur le trajet de vaisseaux sont très évocateurs mais plus rares.
- une neuropathie périphérique, sensitivo-motrice, avec apparition brutale possible d'un déficit moteur ([photo 17](#)).

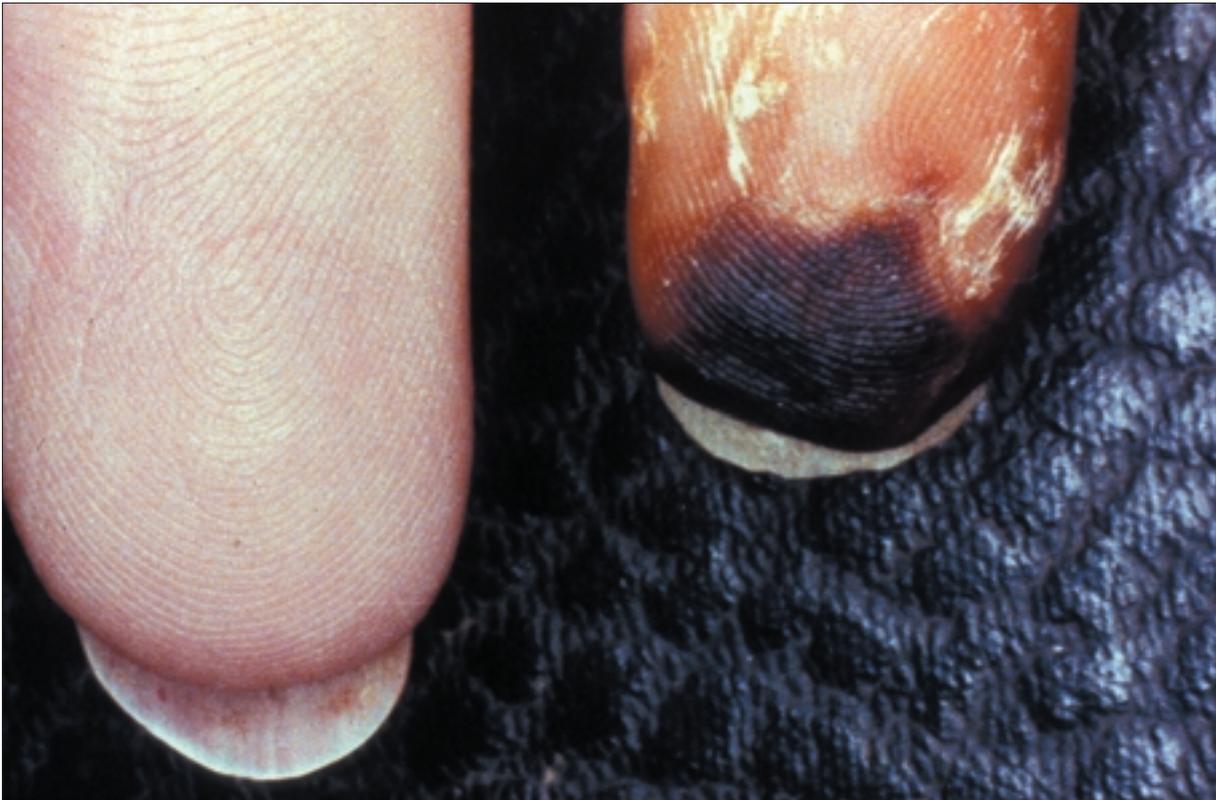


Photo 16 : vascularite. Nécrose d'un doigt.

Les manifestations cliniques associés :

Des atteintes ischémiques de différents organes peuvent survenir, en fonction de la localisation des lésions inflammatoires artérielles. On peut ainsi observer :

- **une atteinte rénale** pouvant se manifester par une hypertension artérielle, et une évolution vers l'insuffisance rénale.
- **une atteinte digestive** avec ischémie, perforations ou hémorragies digestives.
- **une atteinte cardiaque** avec des lésions au niveau de l'artère coronaire.
- **diverses artères** peuvent être également touchées et conduire à des manifestations cliniques très polymorphes :
 - aortite non infectieuse
 - localisations oculaires, mammaires, utérines.
 - l'atteinte pulmonaire est rare.

Les éléments du diagnostic :

Le diagnostic de PAN repose sur les prélèvements biopsiques, avec un examen anatomo-pathologique.



*Photo 17 : vascularite.
Ulcères cutanés et déficit
neurologique distal.*

- La biopsie peut être réalisée, selon la clinique, au niveau de la peau, du muscle, ou d'un nerf
- Les lésions anatomo-pathologiques spécifiques associent un infiltrat inflammatoire polymorphe de l'ensemble de la paroi artérielle, avec une nécrose fibrinoïde de la média.

Les examens biologiques peuvent montrer :

- un syndrome inflammatoire, constant.
- une hyperleucocytose, avec parfois une hyperéosinophilie.
- une diminution du complément (par consommation).
- une sérologie d'hépatite virale (le plus souvent B) positive, qui doit être recherchée de façon systématique.

Les critères diagnostiques :

Trois des dix critères diagnostiques suivants doivent être présents pour retenir le diagnostic de PAN :

- ① un amaigrissement de plus de 4kg depuis le début de la maladie.
- ② un livédo réticularis ([photo 18](#)).
- ③ douleur ou sensibilité testiculaire.
- ④ myalgies, faiblesse musculaire ou sensibilité des mollets.
- ⑤ mono ou poly neuropathie.
- ⑥ Tension artérielle diastolique \geq à 90 mmHg.
- ⑦ une augmentation de l'urée et de la créatinine sériques.
- ⑧ une hépatite virale B.
- ⑨ des anomalies artériographiques avec anévrisme ou occlusion d'artère.
- ⑩ la présence de polynucléaires neutrophiles dans les biopsies d'artères de moyens et de petits calibres.



Photo 18 : vascularite. Livedo reticularis.

Les principes du traitement :

Le traitement repose sur l'utilisation :

- de corticoïdes à dose immuno-suppressive (1 mg/kg et/ou des bolus de méthylprednisolone)
- des immuno-suppresseurs comme le cyclophosphamide

Le syndrome Churg et Strauss :

Le syndrome de Churg et Strauss est une vascularite rare associant :

- une atteinte pulmonaire avec l'apparition d'un asthme tardif sévère.
- une hyperéosinophilie sanguine.
- des signes de vascularite systémique avec altération de l'état général et complications viscérales.

Le traitement associe les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

La granulomatose de Wegener :

La granulomatose de Wegener est rare, avec une prévalence estimée à 3 pour 100 000 habitants. Tous les âges peuvent être touchés. Elle prédomine plutôt chez l'homme.

Les manifestations cliniques évocatrices associent :

- **une atteinte ORL** quasi constante, associant : des ulcérations nasales, pharyngées et buccales ; des sinusites ; des perforations de la cloison nasale ; une hyperplasie gingivale ; des otalgies, des otorrhées et une atteinte des séreuses.

- **Une atteinte vasculaire rénale**

- **Une atteinte pulmonaire**

Le diagnostic positif repose sur :

- la présence d'anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et plus particulièrement de C-ANCA, de type anti-PR3.

- un examen ORL approfondi, avec biopsie de la muqueuse nasale.
- la recherche des complications rénales ou pulmonaires.

En résumé :

Les examens indispensables au diagnostic de maladie primitive :

→ *Examens biologiques*

- VS, CRP
- NFS (hyperéosinophilie)

→ *Dosage du complément*

→ *Recherche d'auto anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*

→ *Sérologie d'hépatite virale B*

→ *Biopsie avec examen anatomo-pathologique* *(selon l'organe clinique atteint)*

ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913633-46-3
EGOPRIM
45, rue de la Glacière 75013 Paris
Dépôt légal : Octobre 2005



CAHIER DE **Formation** Biologie médicale

Cahiers de formation déjà parus

- | | |
|--|--|
| N° 1 : Hématologie | N° 20 : Hémostase et thrombose |
| N° 2 : Immunoanalyse | N° 21 : Virus des hépatites B (VHB), Delta (VDH), C (VHC), autres |
| N° 3 : Parasitologie | N° 22 : Syndrome des anti-phospholipides |
| N° 4 : Bactériologie | N° 23 : Parasites sanguins |
| N° 5 : Hormonologie - Gazométrie | N° 24 : Biochimie pédiatrique |
| N° 6 : G.B.E.A | N° 25 : Les moisissures d'intérêt médical |
| N° 7 : Immuno-allergie (1) | N° 26 : Immuno-hématologie et groupes sanguins |
| N° 8 : Hémoglobines glyquées - Lipides | N° 27 : Les marqueurs cardiaques |
| N° 9 : Dosage des médicaments Tome I | N° 28 : Immunoglobulines monoclonales |
| N° 10 : Hématologie Cas illustrés | N° 29 : Mycobactéries - Mycobactérioses |
| N° 11 : Amibes et flagellés intestinaux | N° 30 : Exploration de la fonction de reproduction - versant féminin |
| N° 12 : Les maladies à Prions | N° 31 : Les dermatophytes |
| N° 13 : Autoimmunité et autoanticorps | N° 32 : Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides |
| N° 14 : L'exploration de la thyroïde | N° 33 : Sport et Biologie |
| N° 15 : Dépistage de la trisomie 21 | N° 34 : Borréliose de Lyme |
| N° 16 : Immuno-allergie (2) | |
| N° 17 : Virus des hépatites A (VHA) et E (VHE) | |
| N° 18 : Dosage des médicaments Tome II | |
| N° 19 : Vaginites et vaginoses | |

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A. et C.A.N.A.M.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes (S.d.B., S.N.M.B. et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privé ou hospitalier, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros sont disponibles à la consultation sur le site Internet www.bioforma.net.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6500 exemplaires.

ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913633-46-3
Dépôt légal : OCTOBRE 2005