

Le syndrome inflammatoire

Signes de l'inflammation

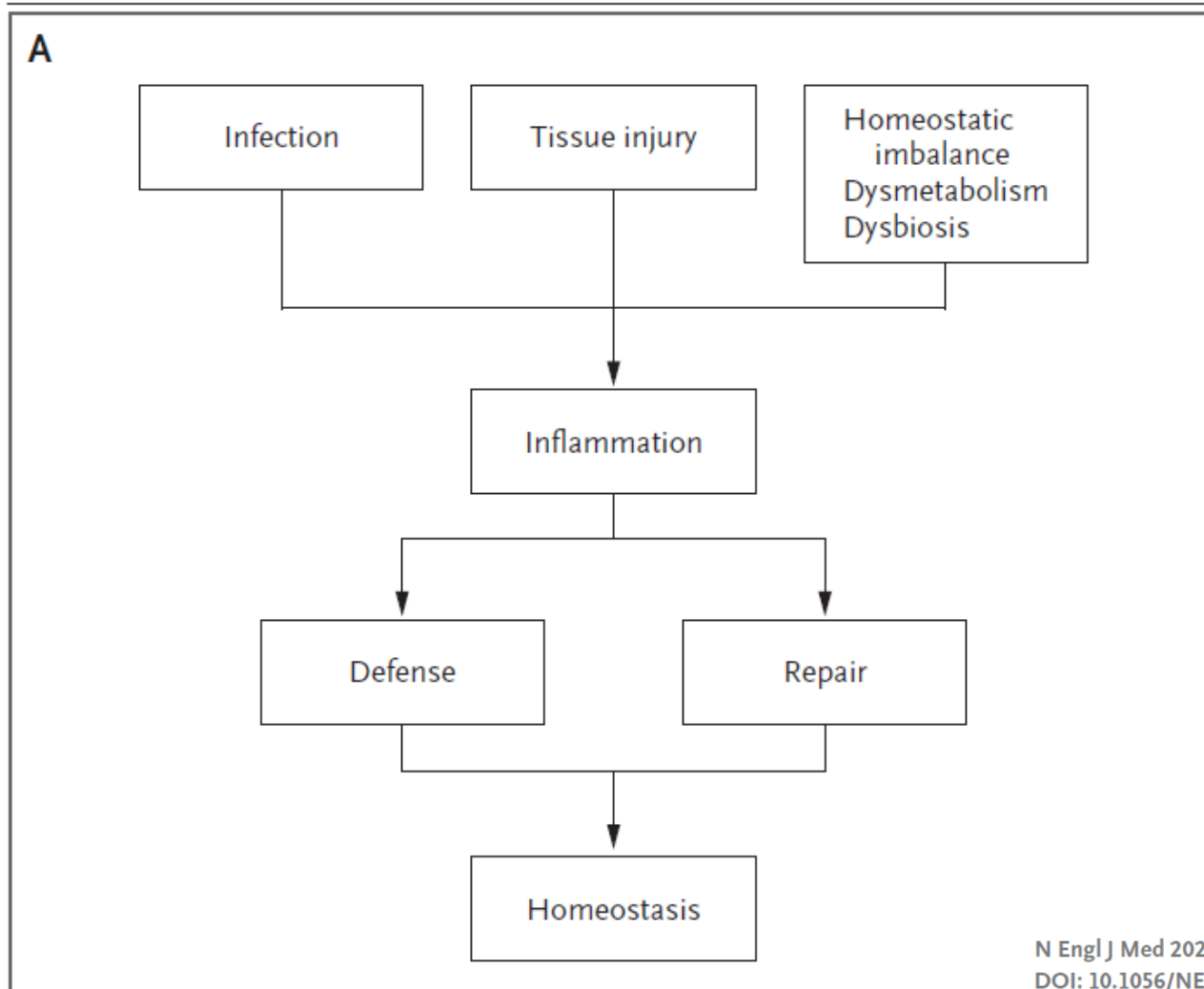
- Rougeur
- Douleur
- Tumeur
- Chaleur

Définition du syndrome inflammatoire

= expression biologique de la réaction inflammatoire, processus non spécifique de défense de l'organisme contre les agressions diverses (infections, traumatismes, nécroses tissulaires, vascularites, processus tumoraux ...) se manifestant par:

- élévation de la VS
- augmentation des protéines de l'inflammation: fibrinogène, CRP, haptoglobine ...
- anomalies de l'hémogramme: anémie, thrombocytose

Réaction immunitaire innée



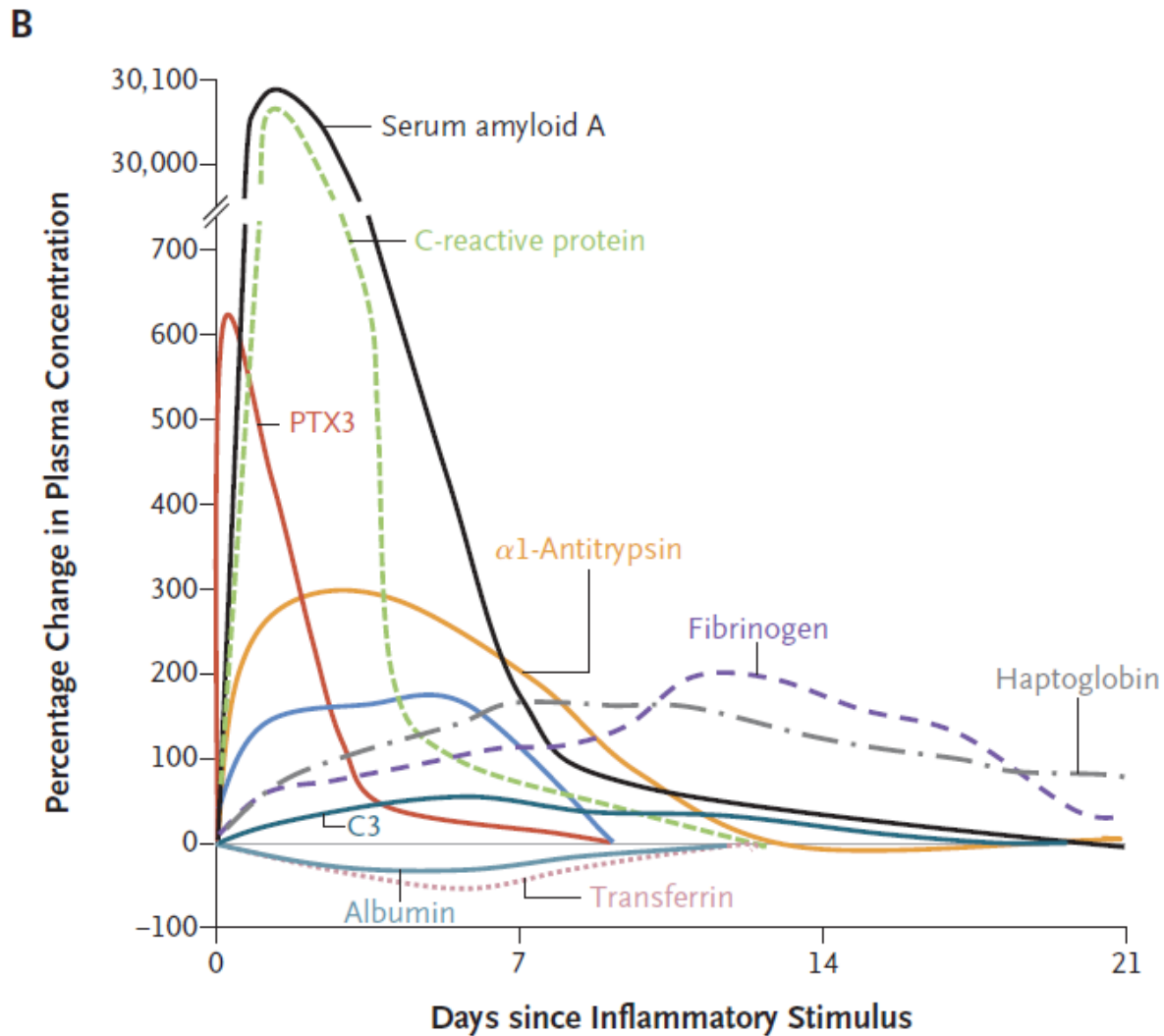


Figure 1. Role of Inflammation and Changes in the Circulation of Acute-Phase Proteins.

Panel B is adapted from Gitlin and Colten³ with permission from the publisher. PTX3 denotes pentraxin 3.

La littérature est surtout basée sur
l'élévation de la VS
(vitesse de sédimentation)

Principaux facteurs influençant la vitesse de sédimentation

□ Augmentation

- ✓ Sexe féminin
- ✓ Âge
- ✓ Obésité
- ✓ Anémie
- ✓ Grossesse
- ✓ Hypercholestérolémie
- ✓ Maladies inflammatoires quelle qu'en soit la cause
- ✓ Hyper- γ -globulinémie mono- ou polyclonale
- ✓ Insuffisance rénale
- ✓ Syndrome néphrotique

□ Diminution

- ✓ Cryoglobulinémie
- ✓ Polyglobulie
- ✓ Hypofibrinogénémie

Les protéines de la phase inflammatoire

(*Acute phase reactants*)

- négatives
- positives

TABLEAU I

Modifications du taux des protéines plasmatiques en cas de syndrome inflammatoire

□ AUGMENTATION

- ✓ Anti-protéases
 - α 1-antitrypsine (α 1-antiprotéase)
 - α 1-antichymotrypsine
- ✓ Protéines de transport
 - Céruléoplasmine
 - Haptoglobine
- ✓ Fractions du complément
 - C3
 - C4
 - C1-INH (inhibiteur)
 - Facteur B
- ✓ Protéines de la coagulation et de la fibrinolyse
 - Fibrinogène
 - Plasminogène
 - Protéine S
 - Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
 - Activateur tissulaire du plasminogène

- ✓ Autres protéines
 - Orosomucoïde (α 1-glycoprotéine acide)
 - Protéine sérique amyloïde A (SAA)
 - α 2-macroglobuline
 - Protéine C-réactive (CRP)
 - Procalcitonine

□ DIMINUTION

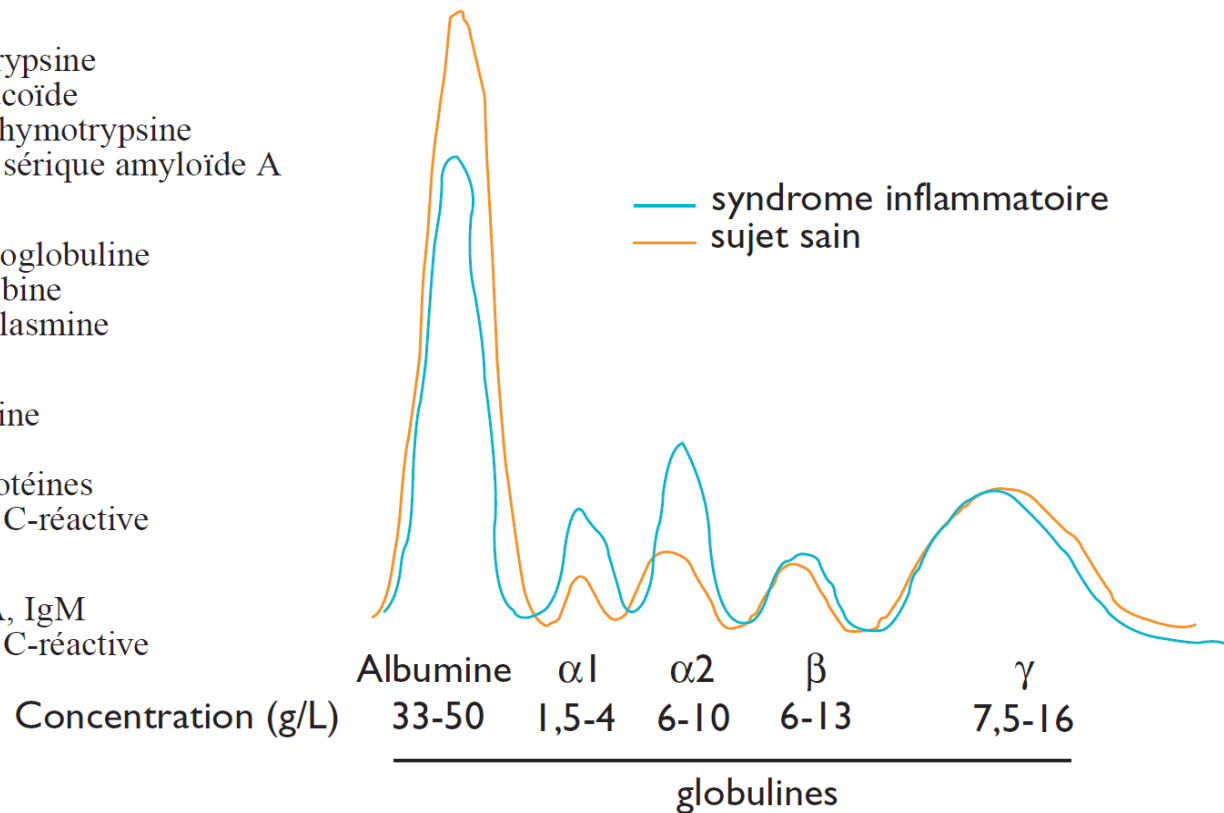
- ✓ Albumine
 - ✓ Transferrine
 - ✓ Apolipoprotéine A1
 - ✓ Préalbumine
 - ✓ α -fœtoprotéine
 - ✓ Facteur XII
 - ✓ *Insulin-like growth factor* I (IGF-I)
-

- ❑ Région $\alpha 1$
 - ✓ $\alpha 1$ -antitrypsine
 - ✓ orosomucoïde
 - ✓ $\alpha 1$ -antichymotrypsine
 - ✓ protéine sérique amyloïde A

- ❑ Région $\alpha 2$
 - ✓ $\alpha 2$ -macroglobuline
 - ✓ haptoglobine
 - ✓ céruléoplasmine

- ❑ Région β
 - ✓ transferrine
 - ✓ C3
 - ✓ β -lipoprotéines
 - ✓ protéine C-réactive

- ❑ Région γ
 - ✓ IgG, IgA, IgM
 - ✓ protéine C-réactive



Principales protéines de l'inflammation

TABLEAU II
**Principaux facteurs susceptibles de modifier les dosages sériques
des protéines de l'inflammation**

Protéines	Diminution	Élévation
α 1-antitrypsine	Déficit génétique	Traitement par œstrogènes
Céruleplasmine	Déficit génétique Maladie de Wilson	Traitement par œstrogènes
Protéine C-réactive	Lupus en phase évolutive	
Complément (CH50)	Lupus en phase évolutive Cryoglobulinémie Endocardite infectieuse	
Fibrinogène	Coagulation intravasculaire disséminée	Traitement par œstrogènes
Haptoglobine	Hémolyse intravasculaire	
Orosomucoïde	Traitement par œstrogènes	
TOUTES LES PROTÉINES	Insuffisance hépatocellulaire	Syndrome néphrotique (sauf albumine)

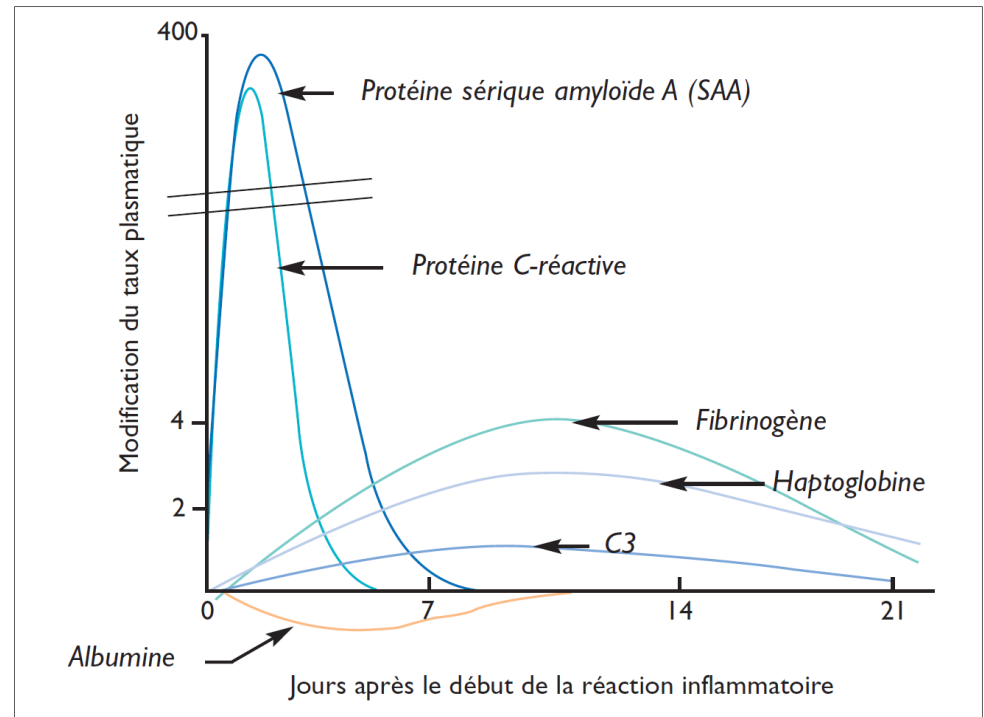
TABLEAU III

Médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome inflammatoire (liste non exhaustive)

- ✓ Cordarone
 - ✓ D-pénicillamine
 - ✓ Méthysergide
 - ✓ Sulindac
 - ✓ Bromocriptine
 - ✓ Paracétamol
 - ✓ Allopurinol
 - ✓ Vitamine A
 - ✓ Vaccins
 - ✓ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
de l'angiotensine
 - ✓ β -bloquants
 - ✓ Anti-épileptiques
 - ✓ Quinidiniques
-

Trois groupes selon cinétique

- Concentration x 10 à 100 avec pic entre 24 et 48h :
CRP, SAA
- Concentration x 2 à 4 avec pic entre 2 et 5 jours :
haptoglobine, fibrinogène, orosomucoïde, α 1antitrypsine
- Concentration x 0,5 avec pic entre 5 et 10 jours :
céruleplasmine

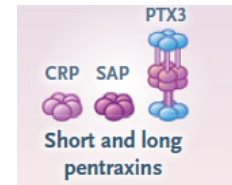


1

Cinétique des protéines de l'inflammation.

La CRP

- Famille des pentraxines : CRP (PTX1), SAA (PTX2), PTX3
- Normes:
 - F (25-70 ans): limite sup N - (âge/65) + 0,7 mg/dl
 - H (25-70 ans): limite sup N - (âge/65) + 0,1 mg/dl
- En pratique:
 - < 0,1 ou 0,2 : normal
 - > 1,0 : inflammation cliniquement significative
 - 0,2 - 1,0: inflammation mineure ou obésité, tabagisme, diabète sucré ...



Physiopathologie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins

Alberto Mantovani, M.D., and Cecilia Garlanda, Ph.D.

THE BROAD TERM “INFLAMMATION” ENCOMPASSES A DIVERSE SET OF tissue reactions classically triggered by microbial recognition and by tissue damage.^{1,2} More recently, it has been recognized that dysmetabolic conditions, ranging from diabetes to obesity, elicit overt or subclinical inflammatory reactions. The general role of inflammatory reactions is in the amplification of innate resistance and tissue repair, leading to a return to homeostasis (Fig. 1A).

Systemic manifestations of inflammation include fever, alterations in leukocyte counts, cardiovascular reactions, endocrine responses, and reorientation of metabolism in association with increased production of a diverse set of molecules referred

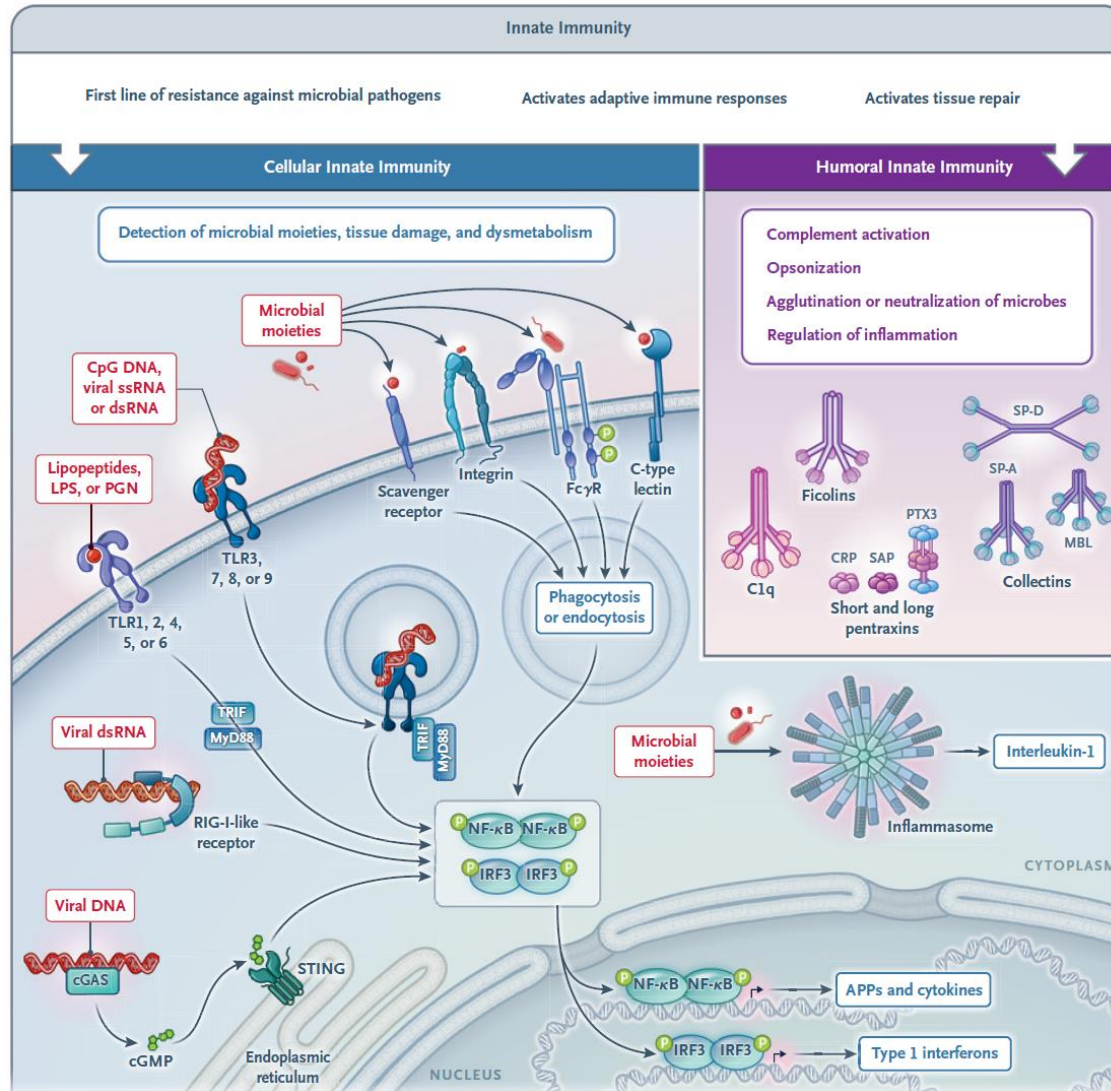
From IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, and the Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele—both in Milan (A.M., C.G.); and William Harvey Research Institute, Queen Mary University, London (A.M.).

N Engl J Med 2023;388:439-52.

DOI: 10.1056/NEJMra2206346

Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

Immunité innée



Professional Cells Involved in Innate Immunity

Monocytes



Macrophages



Basophils



Neutrophils



Eosinophils



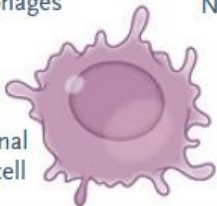
Natural killer cells



Innate lymphoid cells



Conventional dendritic cell



Plasmacytoid dendritic cell



Nonprofessional Cells Involved in Innate Immunity

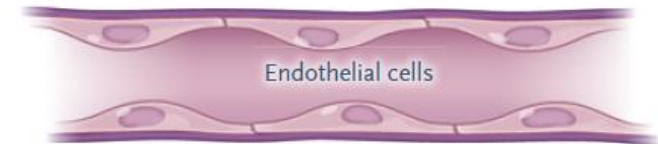
Epithelial cells



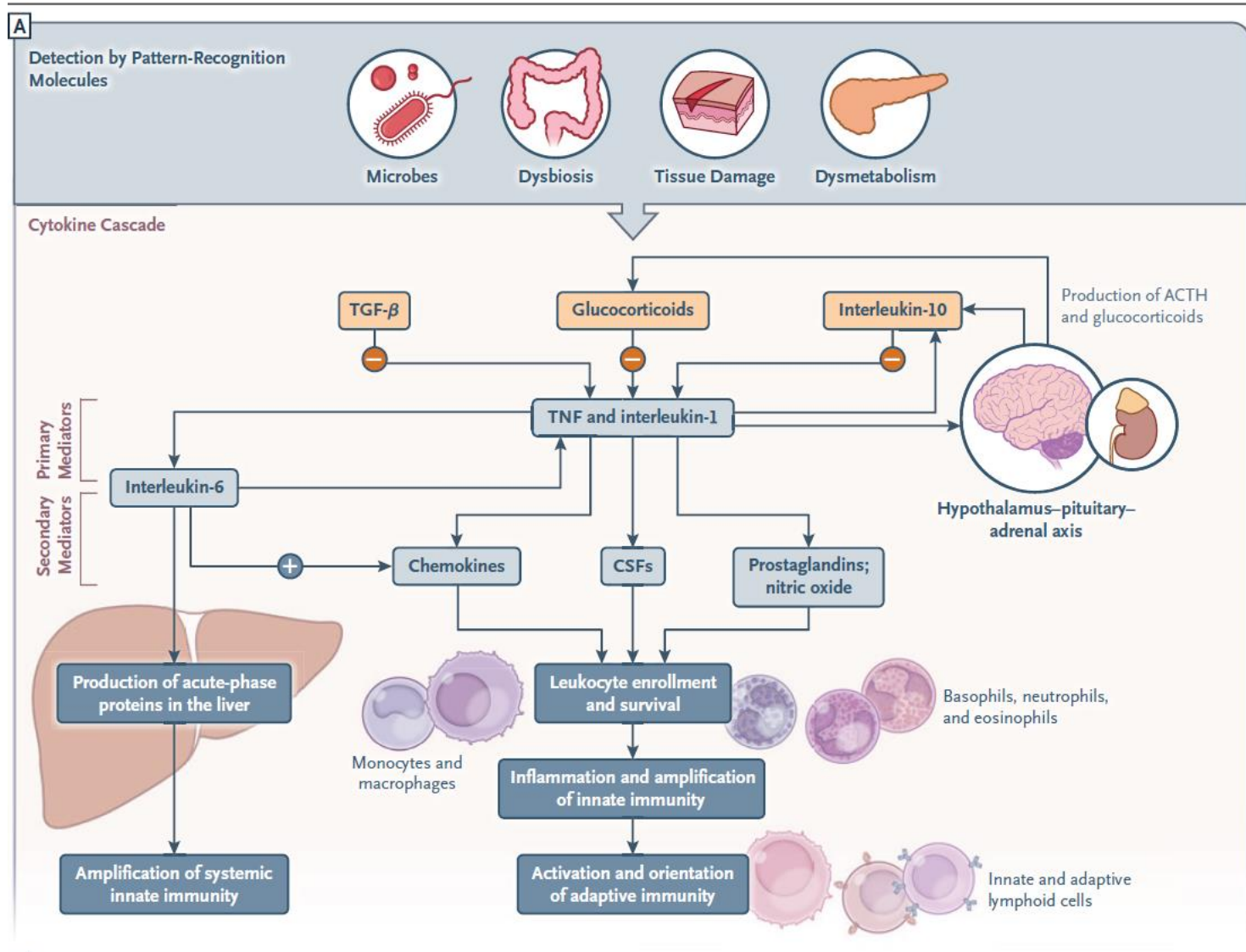
Stromal cells



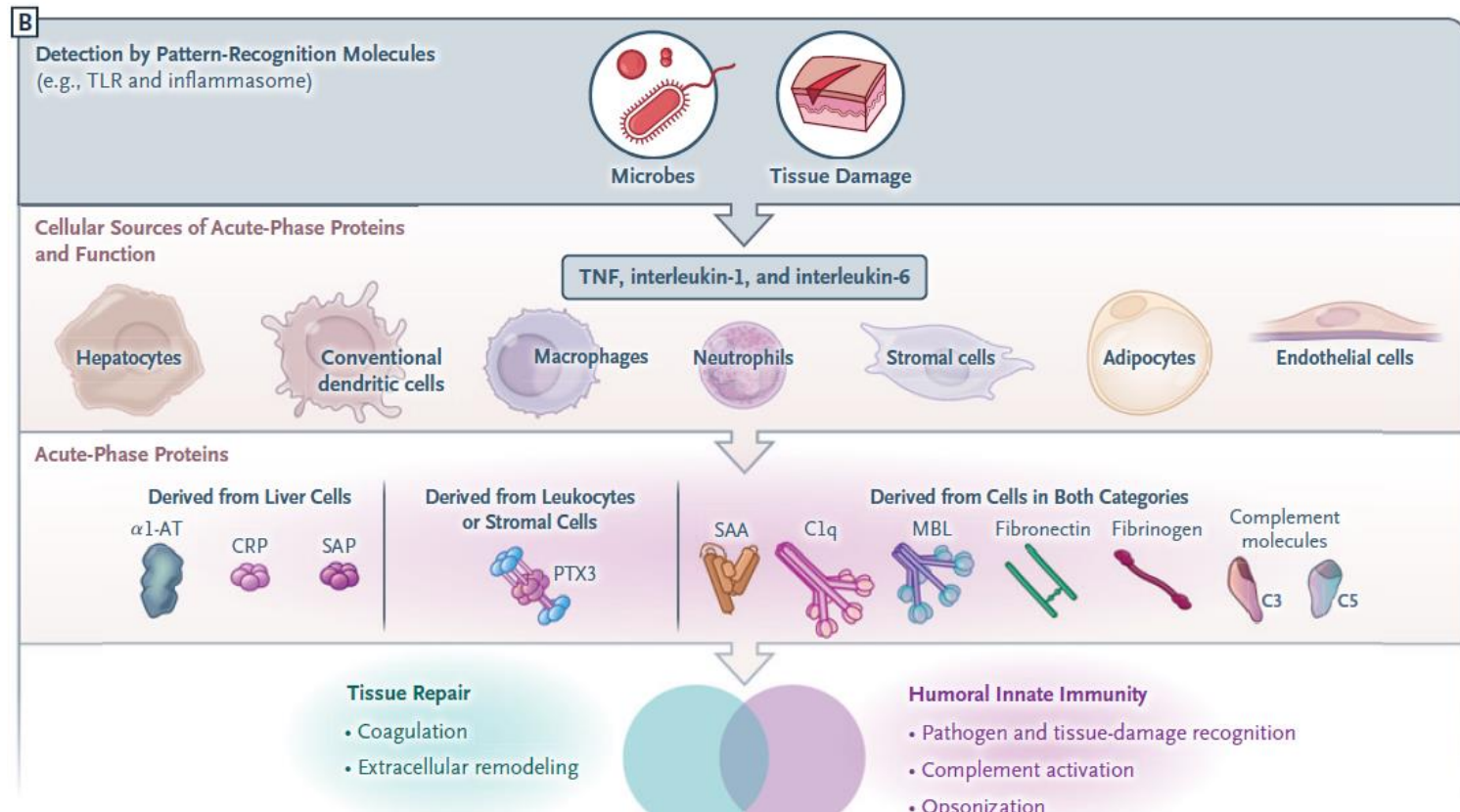
Endothelial cells



Cascade des cytokines

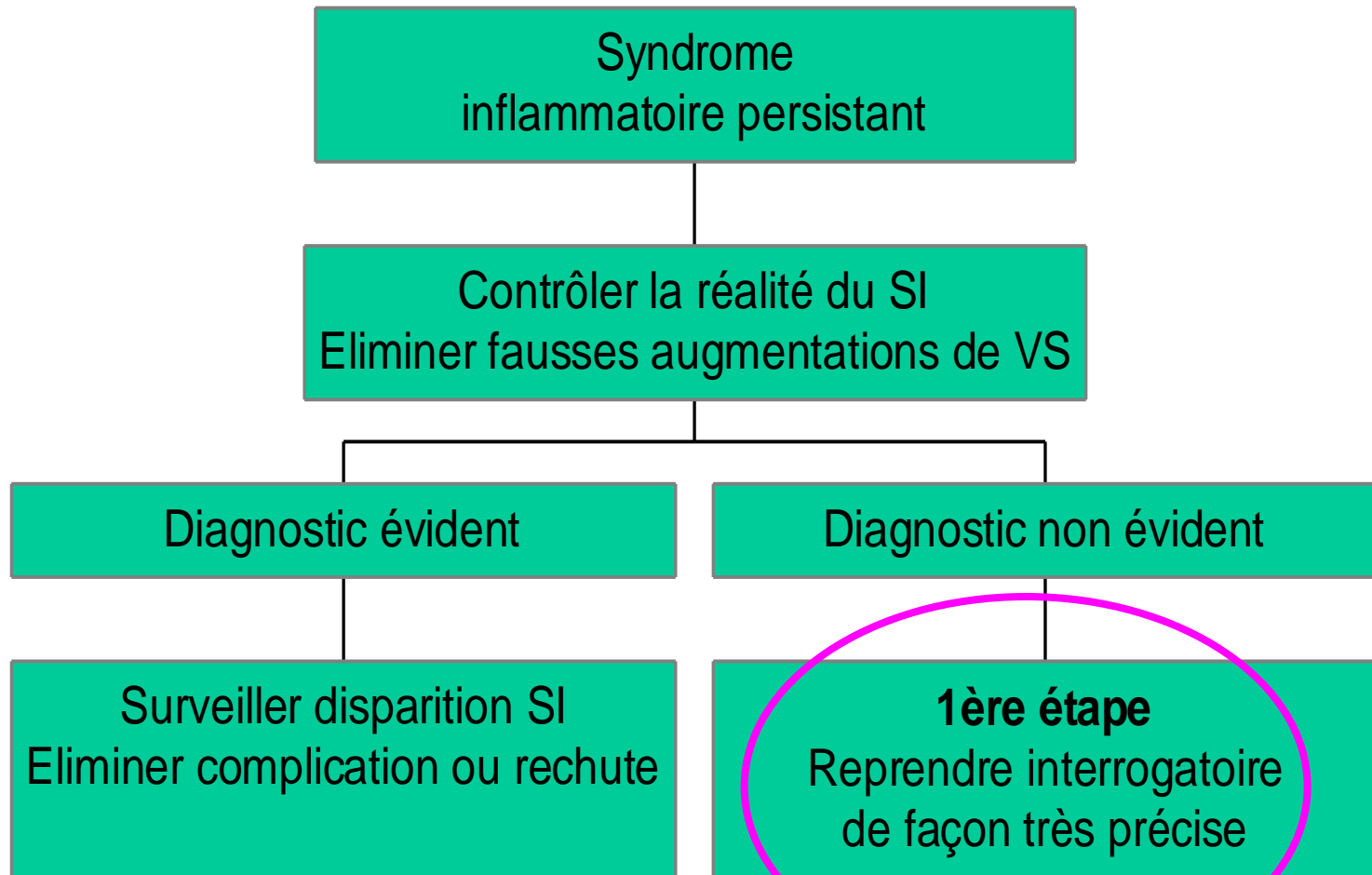


Origine des protéines de la phase aiguë



La mise au point d'un syndrome inflammatoire

Algorithme



1^{ère} étape

- âge
- origines ethnique et géographique
- antécédents familiaux (arbre généalogique)
- antécédents personnels : récupérer dossiers médicaux antérieurs ; tuberculose ancienne (+++) ; cancer considéré comme guéri (+++); sondage, infiltration, cathétérisme, extraction dentaire récente ; chirurgie esthétique (prothèses)
- habitus : tabagisme, alcoolisme, toxicomanie, habitudes sexuelles
- animaux
- alimentation : fruits de mer, lait de ferme, fromages, viande crue...

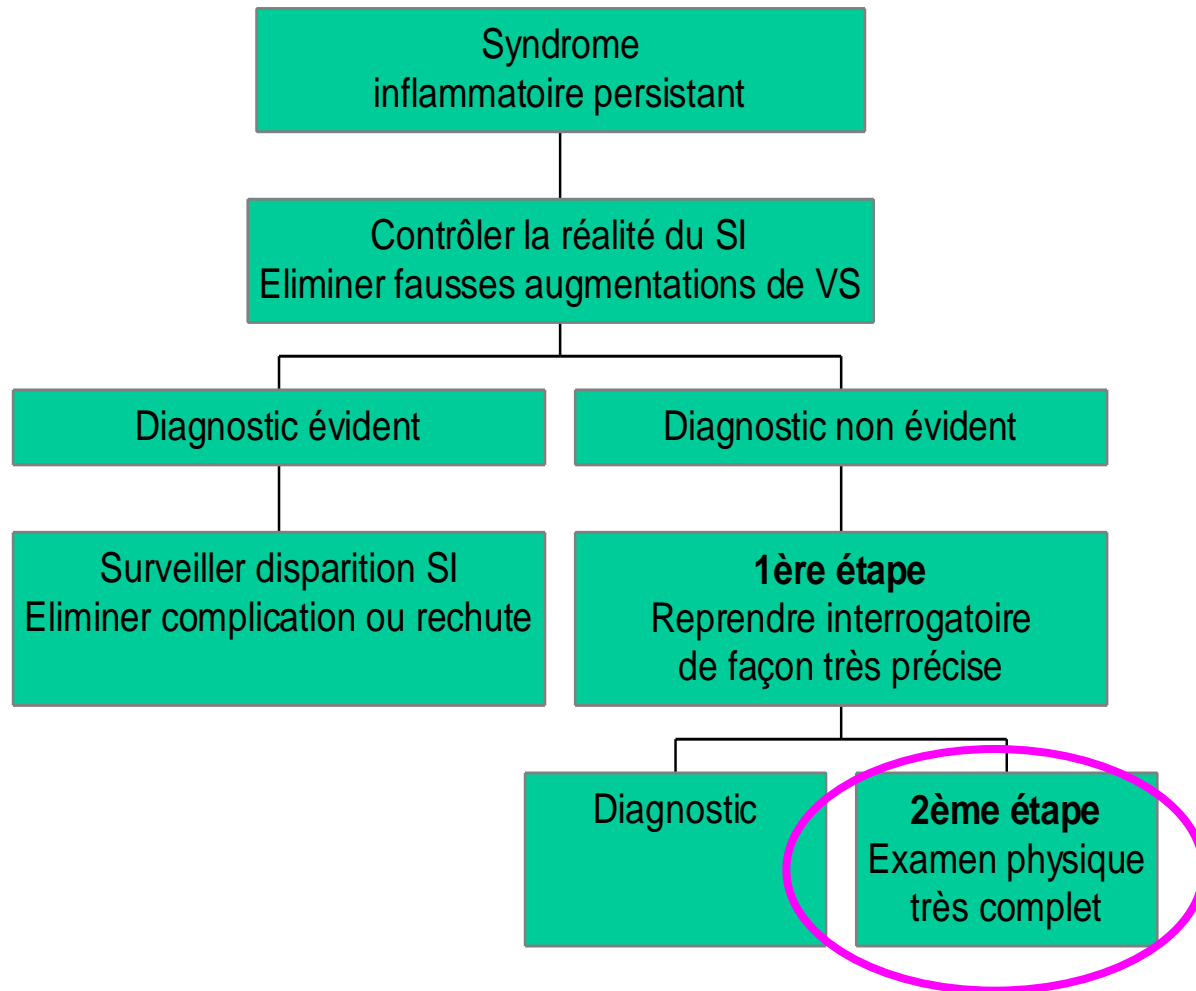
1^{ère} étape (suite)

- prises médicamenteuses
- allergies connues
- vaccinations (BCG, tests tuberculiques)
- profession
- loisirs
- voyages récents
- mode de découverte de l'inflammation (fortuite ou orientée par des signes cliniques)

1^{ère} étape : principaux médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome inflammatoire

- Antibiotiques, sulfamides, antifongiques, vaccins
- Cytotoxiques
- Anti-épileptiques
- Anti-arythmiques (dont amiodarone)
- Méthyldopa
- Bromocriptine
- Paracétamol
- D-pénicillamine
- Inhibiteur enzyme conversion, β -bloquants
- Allopurinol

Algorithme



2^{ème} étape : examen physique :

Tête et cou

- palpation du crâne et des sinus : tuméfaction, sinusite chronique
- palpation des artères temporales (+++) et occipitales : maladie de Horton
- examen des cartilages (oreilles, nez) : polychondrite atrophiante, maladie de Wegener, plastie nasale
- examen des conduits auditifs externes et des tympans : infection, écoulement, otite
- examen de la cavité buccale : état dentaire (+++), lésion ulcérée suspecte, aphtes, hypertrophie gingivale (maladie de Wegener, médicaments)
- examen cutané : éruption des pommettes, alopecie (lupus), télangiectasies (sclérodermie), pigmentation péri-orbitaire (amylose, dermatomyosite)

2^{ème} étape : examen physique:

Tête et cou (suite)

- examen des yeux : uvéite, kératite, syndrome sec
- palpation des aires ganglionnaires : infection dentaire, ORL, cutanée, systémique (cytomégalovirus, mononucléose infectieuse, toxoplasmose, virus de l'immunodéficience humaine...), tuberculose, métastase
- palpation des glandes salivaires : infection, cancer, syndrome de Gougerot-Sjögren
- examen de la thyroïde : goitre, thrill, souffle, nodule(s)

2^{ème} étape : examen physique:

Thorax, abdomen, pelvis

- palpation des creux sus-claviculaires et des aires ganglionnaires, y compris rétrocrurales : adénopathie inflammatoire, métastase (ganglion de Troisier sus-claviculaire gauche)
- palpation des seins et des côtes : prothèse, nodule, fracture pathologique
- palpation du rachis et des masses musculaires : douleur d'une épineuse, d'un interligne sacro-iliaque, hématome
- examen cutané : livedo (embolies de cholestérol), traces d'injection (toxicomanie), psoriasis, rash vespéral (maladie de Still)
- auscultation pulmonaire, cardiaque et vasculaire : crépitations des bases (pneumopathie interstitielle), péricardite, insuffisance aortique, souffles vasculaires cervicaux et abdominaux, **recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale (+++)**

2^{ème} étape : examen physique:

Thorax, abdomen, pelvis (suite)

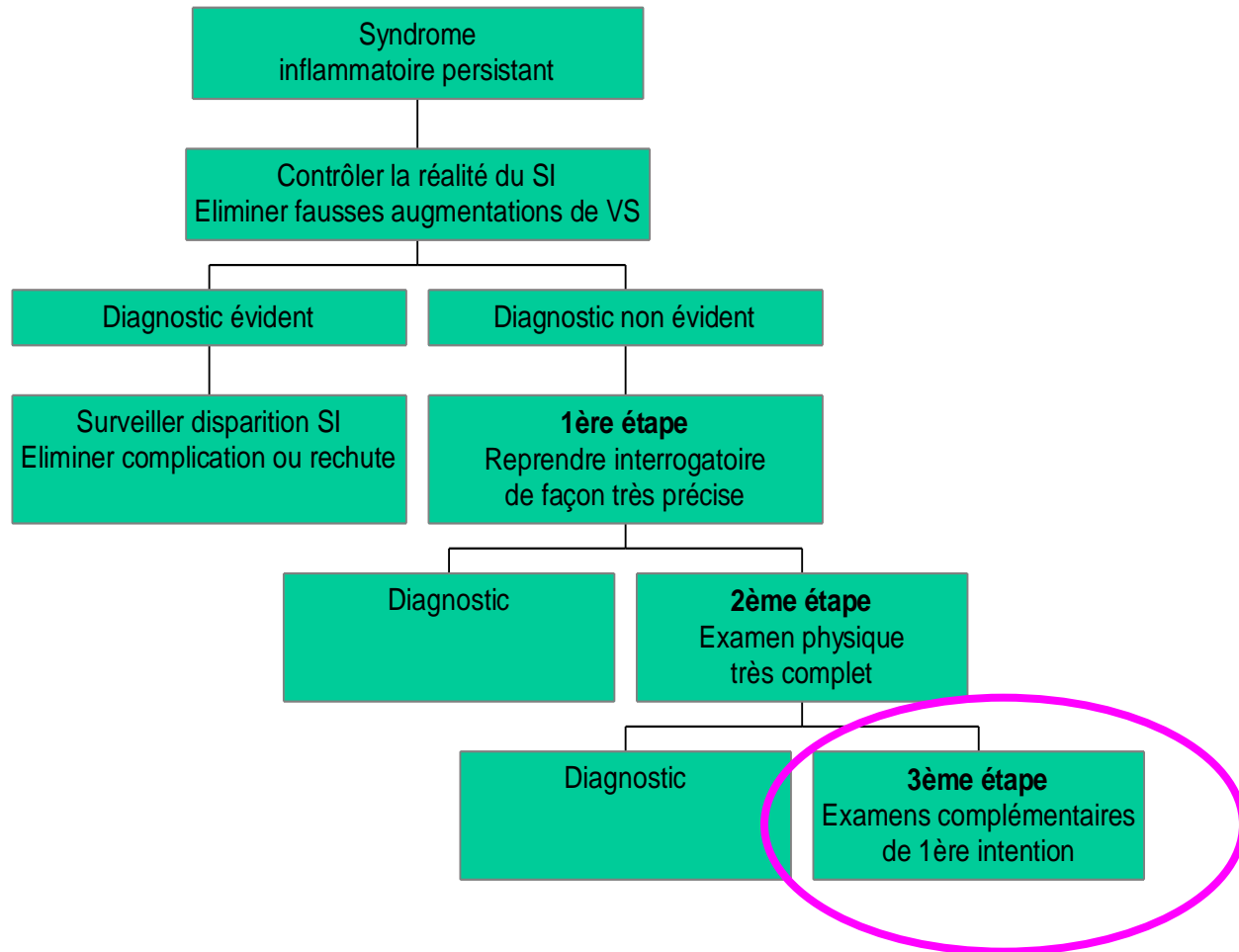
- palpation abdomino-lombaire : hépato et (ou) splénomégalie, contact lombaire, hypersensibilité du cæcum ou du sigmoïde (abcès, tuméfaction, colite inflammatoire ou ischémique)
- palpation testiculaire et examen de la verge : épидидymite, lésion muqueuse, écoulement, aphte
- **toucher rectal (+++)** : anomalie prostatique (infection, tumeur), anomalie anale (fistule) ou rectale (rectite, tumeur)
- **examen gynécologique et toucher vaginal (+++)** : réaction péritonéale, tumeur, prélèvement gynécologique
- examen des urines à la bandelette (protéines, sang, leucocytes, nitrites)

2^{ème} étape : examen physique:

Membres

- mobilité articulaire active et passive : arthrite, pseudopolyarthrite rhizomélique, chondrocalcinose, goutte
- palpation des masses musculaires : hématome, phlébite, myosite
- examen neuromusculaire : fasciculations, signe du tabouret, aréflexie, hypoesthésie
- palpation et auscultation vasculaire : abolition d'un pouls, asymétrie tensionnelle, anévrisme artériel, inflammation variqueuse, phlébite superficielle
- examen des extrémités et des phanères : œdème, syndrome de Raynaud, sclérodactylie, livedo, érythème noueux, orteils pourpres (embolies de cholestérol, panartérite noueuse), troubles trophiques, hippocratisme digital

Algorithme



3^{ème} étape: examens complémentaires de première intention : **Examens biologiques**

- numération formule sanguine, plaquettes
- vitesse de sédimentation, protéine C réactive, haptoglobine, orosomucoïde
- taux de prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène
- électrophorèse des protéines sériques
- 3 hémocultures ± sérologies
- examen cyto bactériologique des urines, bandelette urinaire
- protéinurie sur échantillon
- transaminases, phosphatase alcaline, γ GT, bilirubine totale et conjuguée
- ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie
- créatine phosphokinase, lactico-déshydrogénase
- facteurs antinucléaires
- anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- facteur rhumatoïde (Latex, Waaler-Rose)
- cryoglobulinémie
- complément (C3, C4, CH50)

Cryoglobulinémies

- **type I** : monoclonale (IgM ou IgG) : associée à hémopathie B (leucémie lymphoïde chronique, lymphome, maladie de Waldenström) ou myélome ou une gammopathie de signification indéterminée (MGUS)
- **type II** (mixte) : le plus souvent IgM à activité anti-IgG (FR): penser à hémopathies malignes
- **type III** (polyclonale) : majoritairement liées à infection chronique par VHC, plus rarement à connectivites (syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux systémique), lymphomes, vascularites à complexes immuns

3^{ème} étape: examens complémentaires de première intention : **Examens d'imagerie et autres**

- radiographie de thorax (face et profil)
- échographie abdominale et pelvienne
- intradermo-réaction à 10 U de tuberculine
- électrocardiogramme

Attitude si on n'a pas encore le diagnostic

Il faut évaluer les conséquences du syndrome inflammatoire sur l'état général

Etat général

- syndrome inflammatoire asymptomatique: surveillance (correction spontanée en 3 à 6 mois dans 2/3 des cas)
- état général mauvais: asthénie, douleurs, anorexie, fébricules, amaigrissement, anémie inflammatoire sévère: 4^{ème} étape

Le problème = complications du syndrome inflammatoire

- **Anémie inflammatoire**: arégénérative, à tendance microcytaire, ferritinémie élevée
complications: angor, CI ...
- **Hypoprotéinémie profonde avec hypoalbuminémie**: œdèmes, perturbation transport protéique des médicaments
- Accroissement des **risques thromboemboliques**: par hyperplaquettose, viscosité accrue, hyperfibrinogénémie ...
- **Amyloïdose secondaire AA** (avec notamment insuffisances cardiaque et rénale)
- Altération de la perméabilité vasculaire intestinale : **entéropathies exsudatives** (perte massive de protéines répondant spectaculairement aux corticoïdes)

L'anémie inflammatoire

Table 1. Differences in Biomarkers of Iron Deficiency and Anemia of Inflammation.

Biomarker*	Iron Deficiency	Anemia of Inflammation
Mean corpuscular volume	Low	Normal
Mean corpuscular hemoglobin	Low	Normal
Reticulocyte hemoglobin content	Low	Normal
Percentage of hypochromic erythrocytes	High	Low
Serum transferrin	High	Low
Serum transferrin receptor	High	Normal
Serum ferritin	Low	High
Serum hepcidin	Low	High

* Intermediate biomarker values would be expected when both iron deficiency and anemia of inflammation are present.

Entéropathies exsudatives

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Protein-Losing Enteropathy

Ahmet Ozen, M.D., and Michael J. Lenardo, M.D.

PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY IS AN UNCOMPENSATED LOSS OF PLASMA proteins in the intestine, indicated by elevated alpha₁-antitrypsin levels in the stool, which leads to panhypoproteinemia in the absence of liver or kidney disease. Protein-losing enteropathy is a syndrome, not a disease; therefore, it is important to identify the underlying cause.¹ Many acquired and congenital diseases are manifested as protein-losing enteropathy (Tables 1 and 2). Generally, these disorders either damage the intestinal mucosa or block gastrointestinal lymphatic flow through obstruction and lymphangiectasia. Improved diagnostic approaches, especially genomic testing, have revealed disease entities causing protein-losing enteropathy and have led to the development of effective therapies.

The presenting features of protein-losing enteropathy are hypoproteinemia, edema, nutritional deficiencies, infections, and gastrointestinal symptoms, including diarrhea, steatorrhea, abdominal pain, and vomiting. Hypoproteinemia is nonselective, with reduced albumin and immunoglobulin levels. Edema (of the face and arms and legs) and effusions (peritoneal, pleural, and pericardial) are caused by reduced oncotic pressure in blood. Infections can result from hypogammaglobulinemia and lymphopenia. In children, malabsorption and malnutrition may be severe, resulting in retarded growth and development.

From the Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, Marmara University, School of Medicine, the Istanbul Jeffrey Modell Diagnostic Center for Primary Immunodeficiency Diseases, and the Isil Berat Barlan Center for Translational Medicine—all in Istanbul, Turkey (A.O.); and the Molecular Development of the Immune System Section, Laboratory of Immune System Biology, Clinical Genomics Program, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD (M.J.L.). Dr. Lenardo can be contacted at lenardo@nih.gov or at the Molecular Development of the Immune System Section, Laboratory of Immune System Biology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bldg. 10, Rm. 11D14, 10 Center Dr., Mail Stop Code 1892, Bethesda, MD 20892-1892.

N Engl J Med 2023;389:733-48.

DOI: 10.1056/NEJMra2301594

Classification

Table 1. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Acquired Protein-Losing Enteropathy (PLE) Disorders and Specific Management Options.*

Condition	Frequency of PLE	Relative Effect of PLE	Treatment and Outcome
Systemic inflammatory disorders			
Crohn's disease	Excessive GI protein loss occurs in most patients	Clinically significant PLE is rare relative to the high frequency of GI protein loss; loss of immunoglobulins can occur	Glucocorticoids and medications for IBD usually reverse PLE
Ulcerative colitis	Frequency is unknown	Clinically significant PLE is rare	PLE may respond to antiinflammatory treatment or surgery
SLE	Frequency is approximately 3%	PLE may precede full-blown SLE; inflammatory manifestations of SLE affecting other organ systems usually correlate with occurrence of PLE	PLE usually responds to glucocorticoids (alone or in combination with immunosuppressive agents)
Other inflammatory disorders†	PLE is a common manifestation of GVHD affecting the GI tract; data for other conditions are scarce	PLE may cause severe symptoms, but its overall effect is variable	PLE may respond to glucocorticoids or immunosuppressive agents; in glucocorticoid-resistant gut GVHD, infusion of human-derived α_1 -antitrypsin may be effective
Giant hypertrophic gastropathy (Ménétrier's disease)	Excessive GI protein loss occurs in approximately 85% of patients, with peripheral edema due to hypoalbuminemia in approximately 38%	The classical triad comprises GI symptoms, peripheral edema, and giant gastric folds	Cetuximab or gastrectomy may be considered in refractory cases

Food protein–induced gut disorders

Food allergy (mainly, eosinophilic gastroenteritis)	An estimated 20% of patients have PLE	Edema may be a predominant manifestation	Glucocorticoids and avoidance of food antigens may reverse PLE
Celiac disease	Most untreated patients have excessive GI protein loss	PLE has a minor effect	PLE responds to gluten-free diet

Cardiovascular disorders

Constrictive pericarditis	PLE is rare	PLE causes variable edema and GI symptoms	Pericardiectomy can reverse PLE
Heart conditions with chronically elevated systemic venous pressures‡	PLE occurs in up to 18% of patients undergoing the Fontan procedure	PLE is mild to very severe, even lethal	PLE responds to dietary modification and pharmacotherapy (e.g., diuretics, glucocorticoids, octreotide)
Long-standing congestive heart failure	PLE is infrequent	PLE usually has a minor effect	PLE responds to treatment of heart failure

Neoplasms

General cancers

PLE frequency depends on the type of cancer but is usually low

PLE may be an initial manifestation or occasionally precedes cancer by a prolonged period

Cancer chemotherapy may lead to reversal of PLE in some cancers

Carcinoma of the esophagus, stomach, or bowel

Kaposi's sarcoma (often associated with AIDS and organ transplantation)

Lymphoma

Neuroblastoma

Multiple myeloma

Waldenström's macroglobulinemia

Langerhans' cell histiocytosis

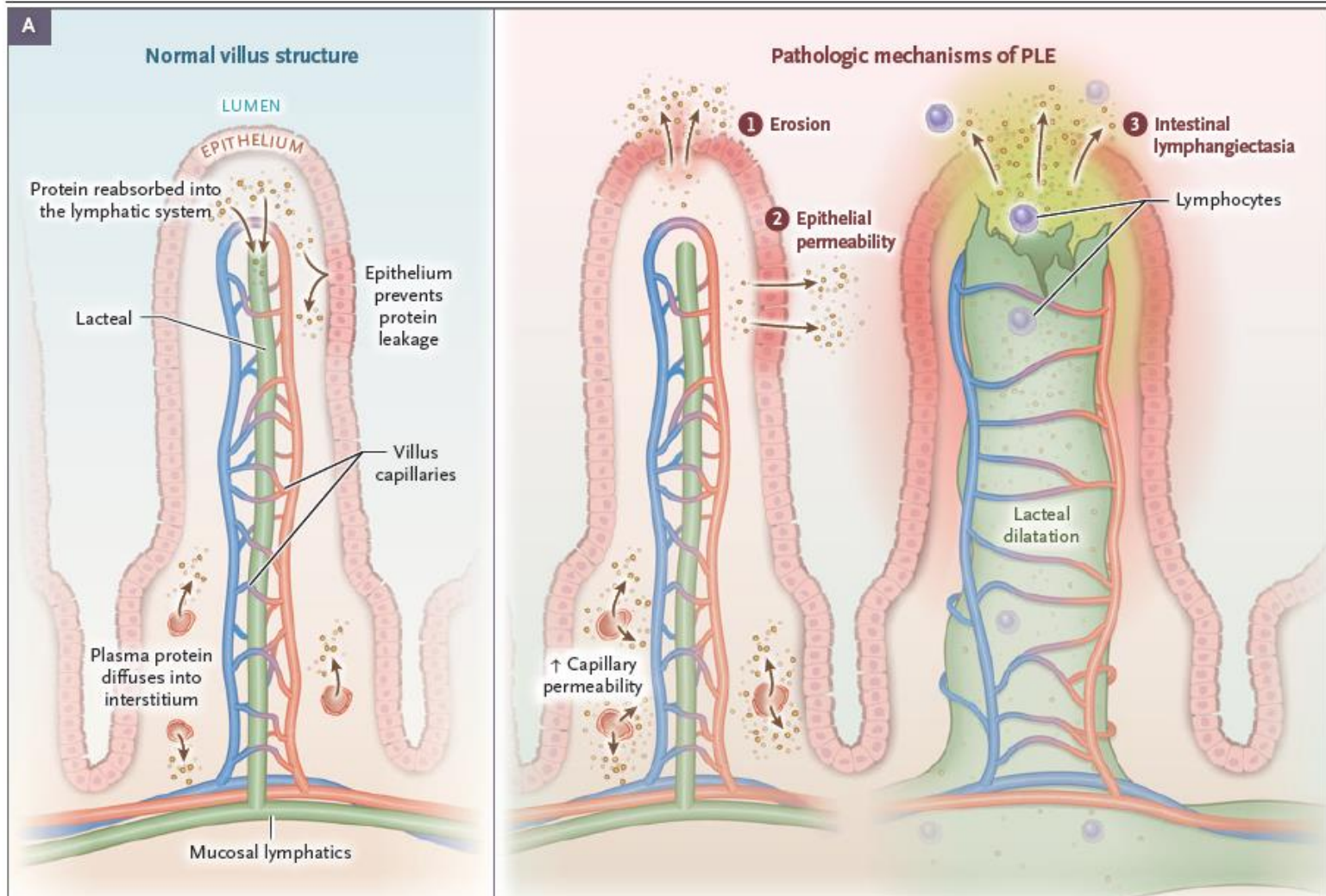
Lynch syndrome

Abnormal proliferative lesions, polyps, and vascular malformations

Abnormal proliferative lesions	PLE is rare	Effect of PLE depends on the organs involved	Specific treatment may reverse PLE (e.g., sirolimus in lymphangiomyoma); resection of polyps can reverse PLE in patients with familial polyposis
Lymphangiomyomatosis (sporadic or associated with tuberous sclerosis complex)			
Lymphangiomatosis			
Neurofibroma or vascular changes due to neurofibromatosis			
Infantile systemic hyalinosis due to <i>ANTXR2</i> mutations			
Familial polyposis due to <i>SMAD4</i> defects			

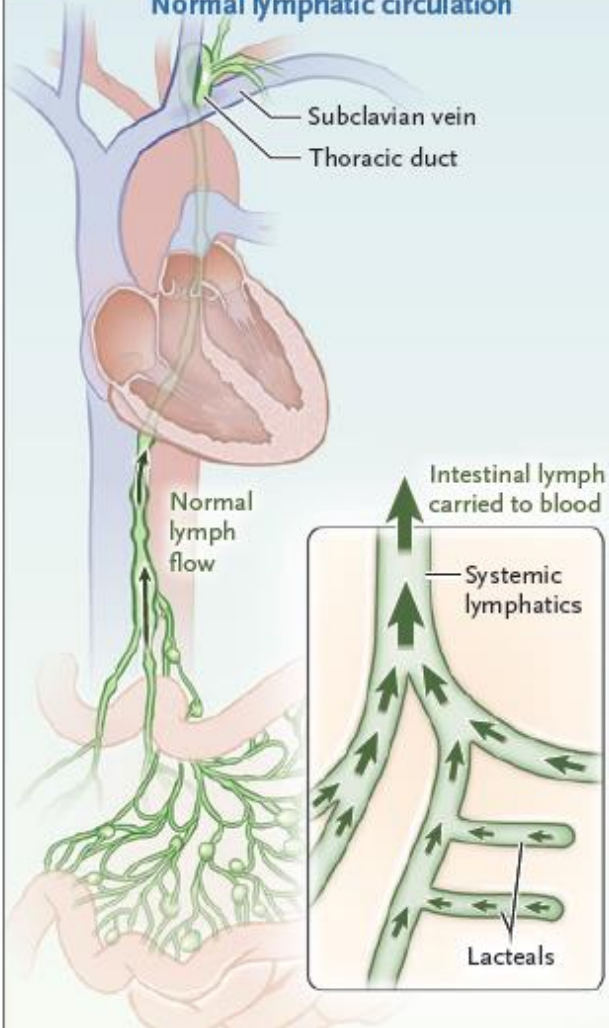
Condition	Frequency of PLE	Relative Effect of PLE	Treatment and Outcome
Infections and infestations			
<i>Tropheryma whipplei</i>	Hypoalbuminemia and intestinal manifestations are common; histopathological assessment reveals lymphangiectasia in many patients	PLE has a variable effect; GI manifestations or other systemic features may be more prominent	Antibiotics, alone or in combination with glucocorticoids, often reverse PLE
Opportunistic infections, generally associated with AIDS [§]	PLE frequency was higher in AIDS before HAART but is now greatly reduced	PLE may be prominent, but its effect depends on the use of HAART and accompanying manifestations	PLE responds to HAART and specific treatment of the pathogen (e.g., antimycobacterial therapy for <i>Mycobacterium avium</i> complex)
Enteric infections [¶]	Many infections can involve PLE, but pathogen-specific frequency is unknown	Effect of PLE depends on the type of infection; occasionally, edema due to hypoproteinemia is predominant	PLE responds to specific antimicrobial therapy (e.g., metronidazole for giardiasis)

Mécanismes



B

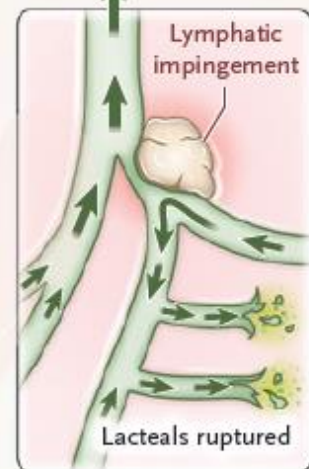
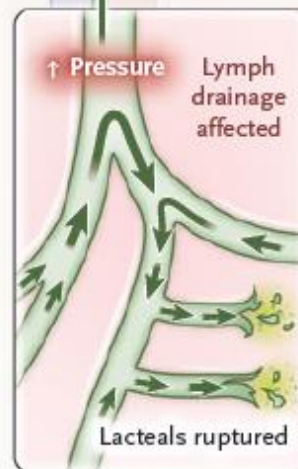
Normal lymphatic circulation



Intestinal lymphangiectasia

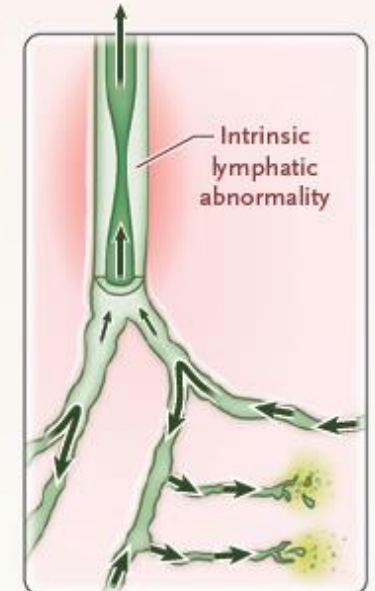
Acquired (secondary)

- Inflammatory disorder
- Retroperitoneal fibrosis
- Neoplasm
- Infection



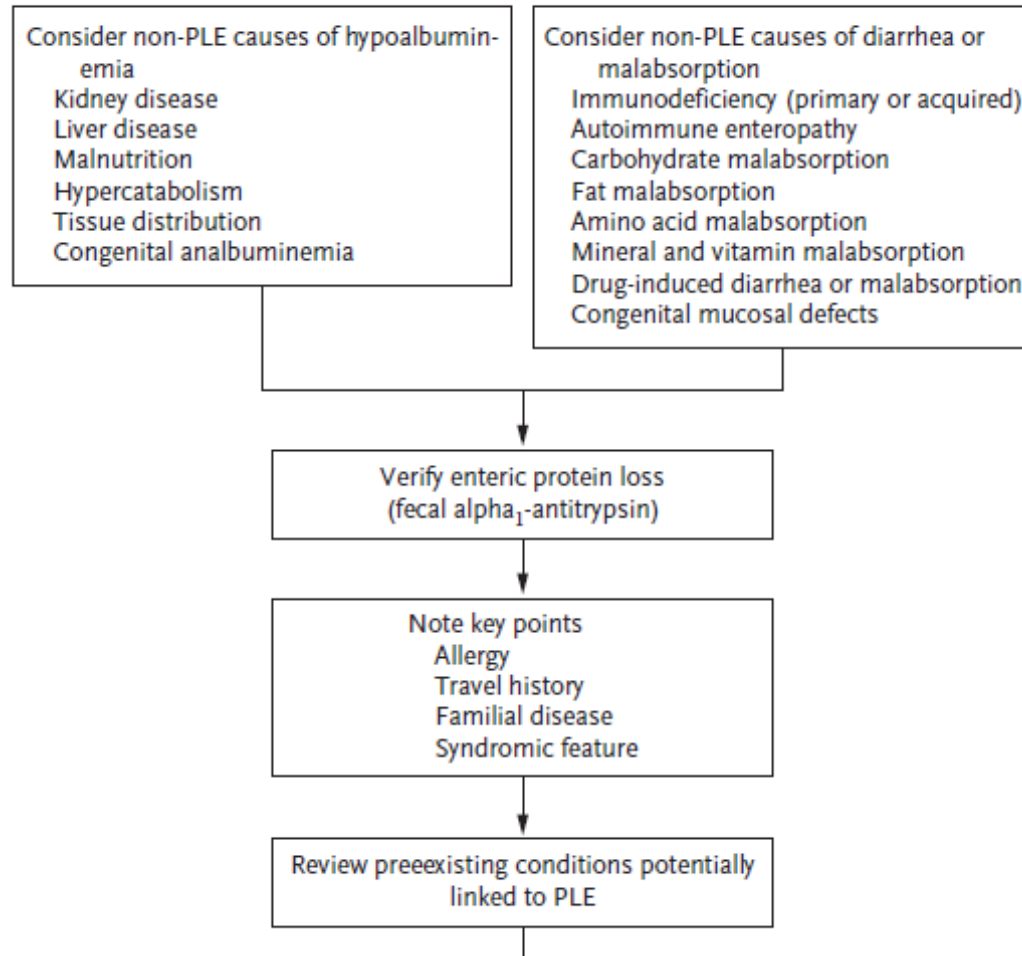
Congenital (primary)

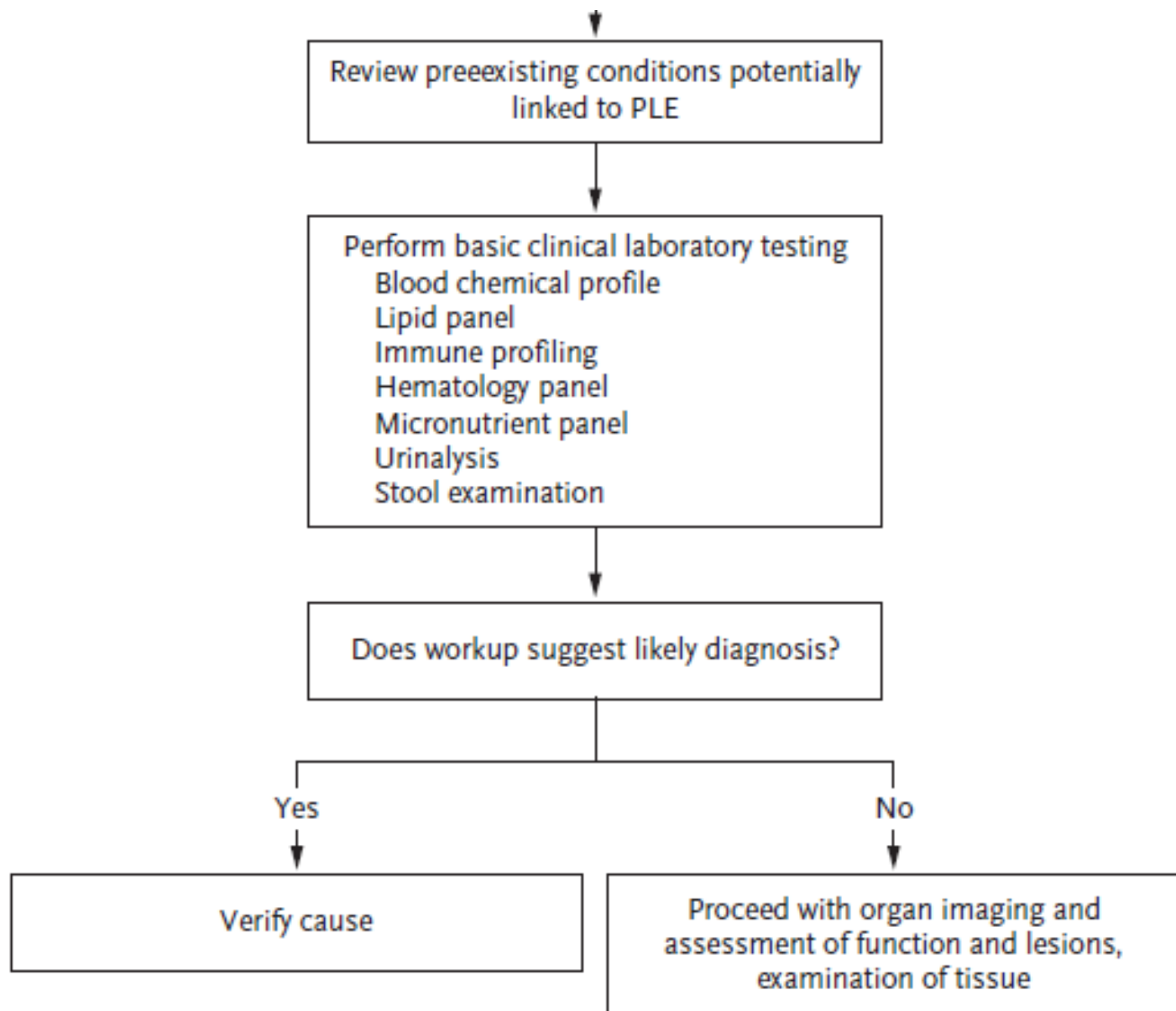
- Genetic lymphatic dysplasia syndromes
- Inborn errors of immunity
- Inborn errors of metabolism



Bilan

A Rule Out Other Diagnoses and Establish Protein Loss



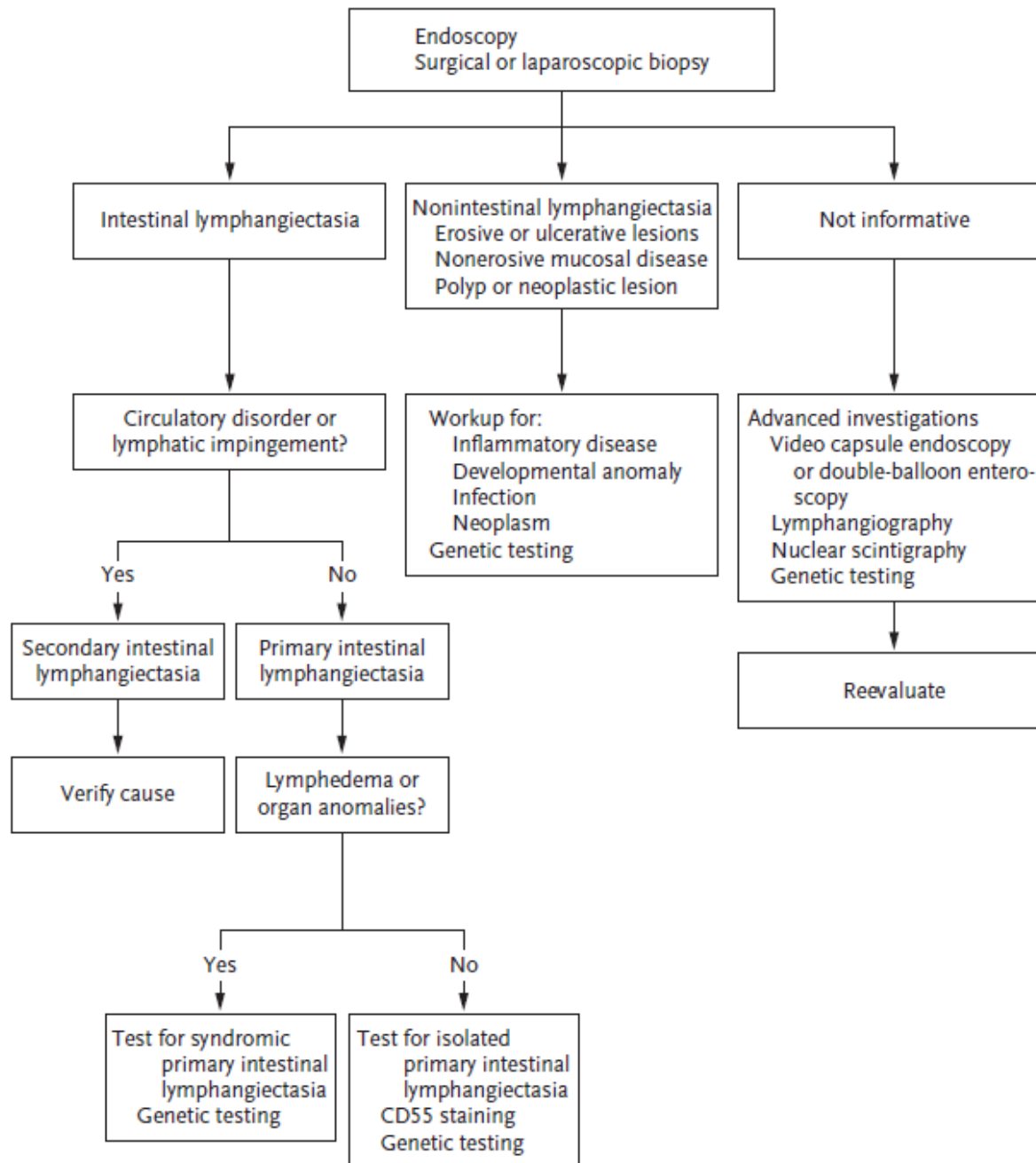


B Perform Organ Imaging and Assess Function

Abdominopelvic or thoracic imaging
Mass lesion
Effusion (peritoneal or pleural)
Organomegaly or lymph nodes
Infectious or inflammatory features

Cardiovascular examination
Pericardial effusion
Cardiac malfunction
Thromboembolism
Lymphatic abnormality

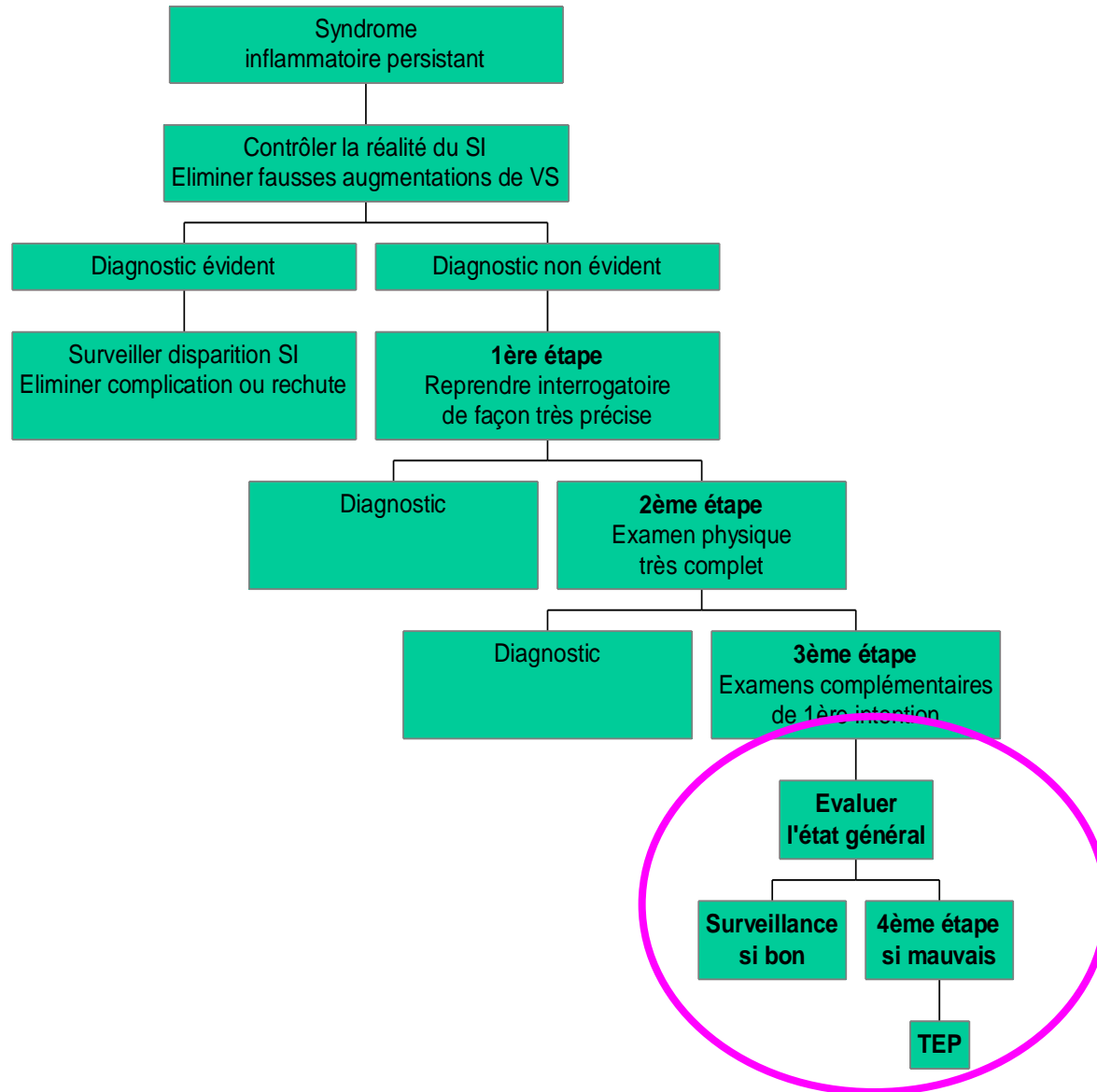
C Assess Site, Extent, and Nature of Gastrointestinal Lesions; Examine Tissue



Syndrome inflammatoire sans fièvre

- Chirurgie majeure (pic CRP à J2 – 3)
- Infarctus du myocarde
- Affections musculosquelettiques: ostéomyélite chronique; discite vertébrale; infection prothèse articulaire; arthrite rhumatoïde; spondylarthrites; polymyalgia rheumatica; myélome multiple
- Immunosuppresseurs

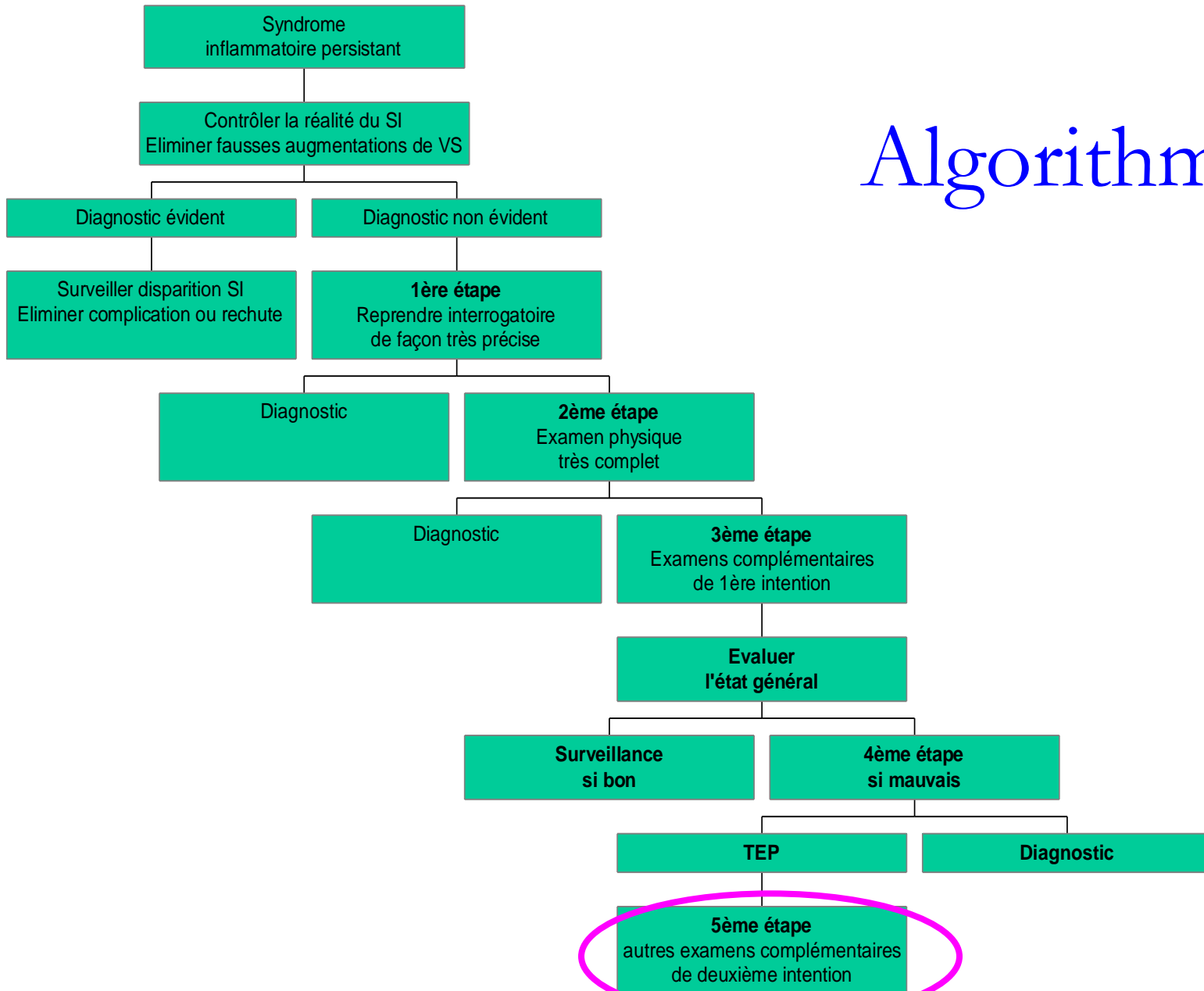
Algorithme



4^{ème} étape : examen complémentaire
de seconde intention

TEP-TDM

Algorithme



5^{ème} étape : autres examens complémentaires de 2^{ème} intention

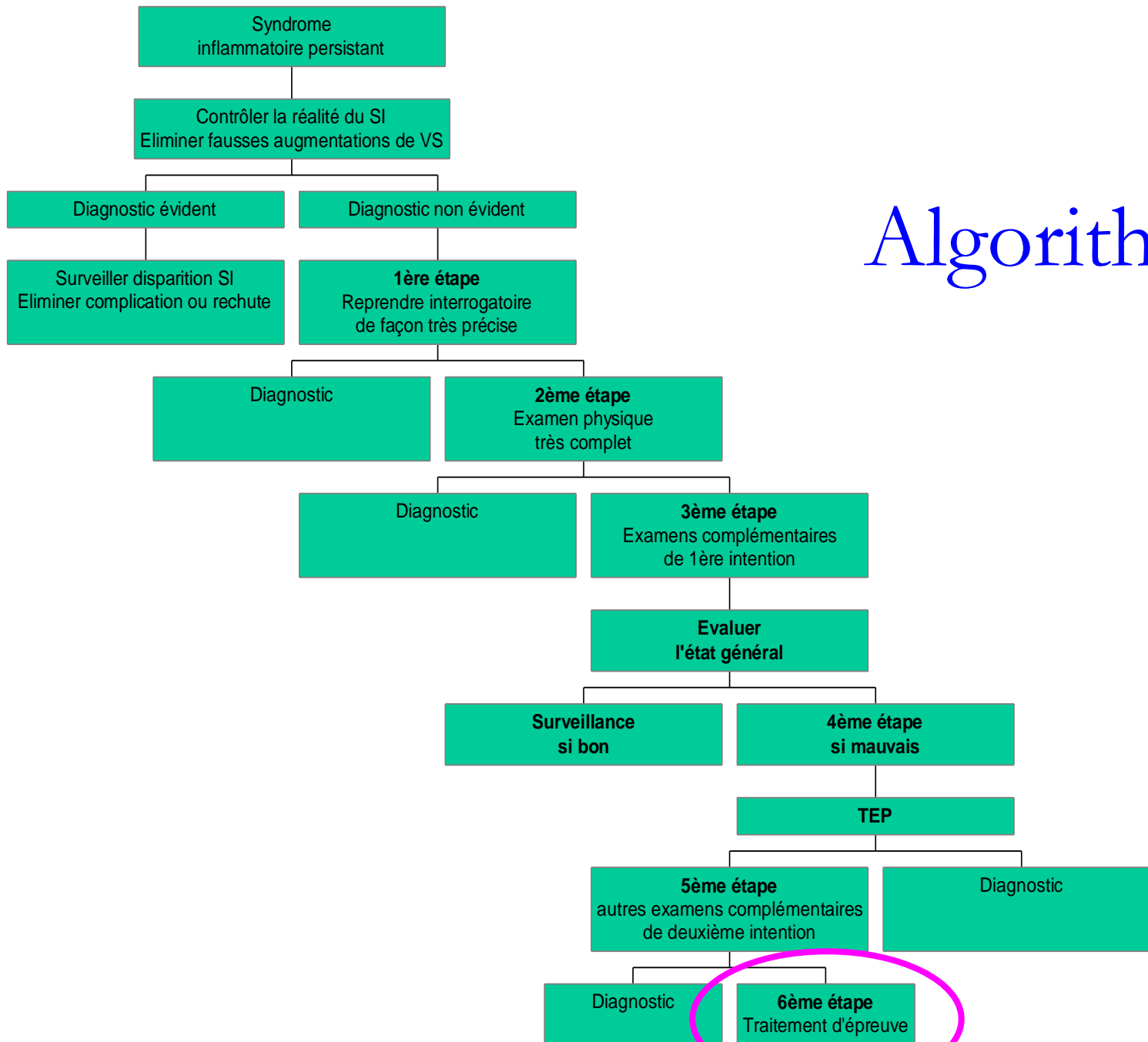
- TDM abdominale et pelvienne (abcès, adénopathies, tumeur)
- TDM thoracique (dissection aortique, néoplasie pulmonaire, fibrose pulmonaire)
- échographie cardiaque transpariétale, voire transœsophagienne (endocardite, infarctus du myocarde indolore)
- écho-doppler veineux (thrombose)
- scintigraphie pulmonaire V/P (embolie)
- sérologies diverses (systématiques) et bilan auto-immun
- biopsie(s) d'artère(s) temporale(s) (maladie de Horton)

examens complémentaires de 2^{ème} intention inutiles sans signe(s) d'appel

- fibroscopie œsogastroduodénale, coloscopie (néoplasie)
- transit du grêle (néoplasie, colite inflammatoire)
- biopsie des glandes salivaires accessoires (syndrome de Gougerot-Sjögren)
- électromyogramme (recherche d'une neuropathie infraclinique qui pourrait guider une biopsie musculaire)
- biopsie musculaire (vascularite)
- biopsie hépatique (granulome)
- artériographie cœlio-mésentérique (vascularite, cancer profond)
- scintigraphie au gallium
- biopsie ostéomédullaire (granulomatose, lymphome) ± myéloculture (tuberculose, leishmaniose)
- frottis sanguin, myélogramme, caryotype médullaire
- fibroscopie bronchique (néoplasie, sarcoïdose)
- mammographie

Si on n'a pas le diagnostic

Algorithme



6^{ème} étape: traitement d'épreuve

- Suspicion de **tuberculose** : bi- ou trithérapie pendant 6 à 8 semaines
- Suspicion **d'infection non spécifique** : antibiothérapie à large spectre couvrant les BGN pendant 2 à 3 semaines en suivant la CRP
- En cas de suspicion de **pathologie inflammatoire systémique très invalidante** : corticoïdes (0,5 mg/kg/j de prednisone) avec suivi clinique et biologique

Les infections

- Endocardite
- Syphilis
- Borrélieuse
- Brucellose
- Fièvre Q
- Tuberculose
- Bartonella
- Erlichia (Whipple)
- Rickettsiose
- Chlamydia
- Toxoplasmose
- CMV
- HIV
- Hépatites virales
- EBV
- ...

Les affections cancéreuses: causes de syndrome inflammatoire

- Affections néoplasiques
 - Il ne faut tout centrer sur le cancer connu
- Complications infectieuses
 - De tout type
 - En cas de persistance : penser tuberculose, endocardite, abcès profond, hépatite ...
- **Pathologie thrombo-embolique**
- Iatrogène: immunothérapies nouvelles
- Syndrome paranéoplasique
 - dermatopolymyosite
- Affections concomitantes
 - Maladie inflammatoire systémique (Crohn, PCE ...)
 - Vascularite
 - Médicaments

Causes néoplasiques de FOI

Hémopathies malignes

- maladie de Hodgkin
- lymphomes malins non hodgkiniens
- leucémies aiguës
- syndromes myéloprolifératifs en transformation
- prolifération B à EBV en cas de greffe de moelle allogénique

Tumeurs solides

- nécrose tumorale : $\Delta\Delta$ surinfection
- rein (hypernéphrome)
- côlon et rectum, estomac, pancréas
- bronche & poumon
- sarcomes
- métastases de tout siège et de toute origine
- mésothéliome

Les immunothérapies

- Inhibiteurs des freins à la réponse immunitaire
- CAR-T cells

Inhibiteurs des freins à la réponse immunitaire

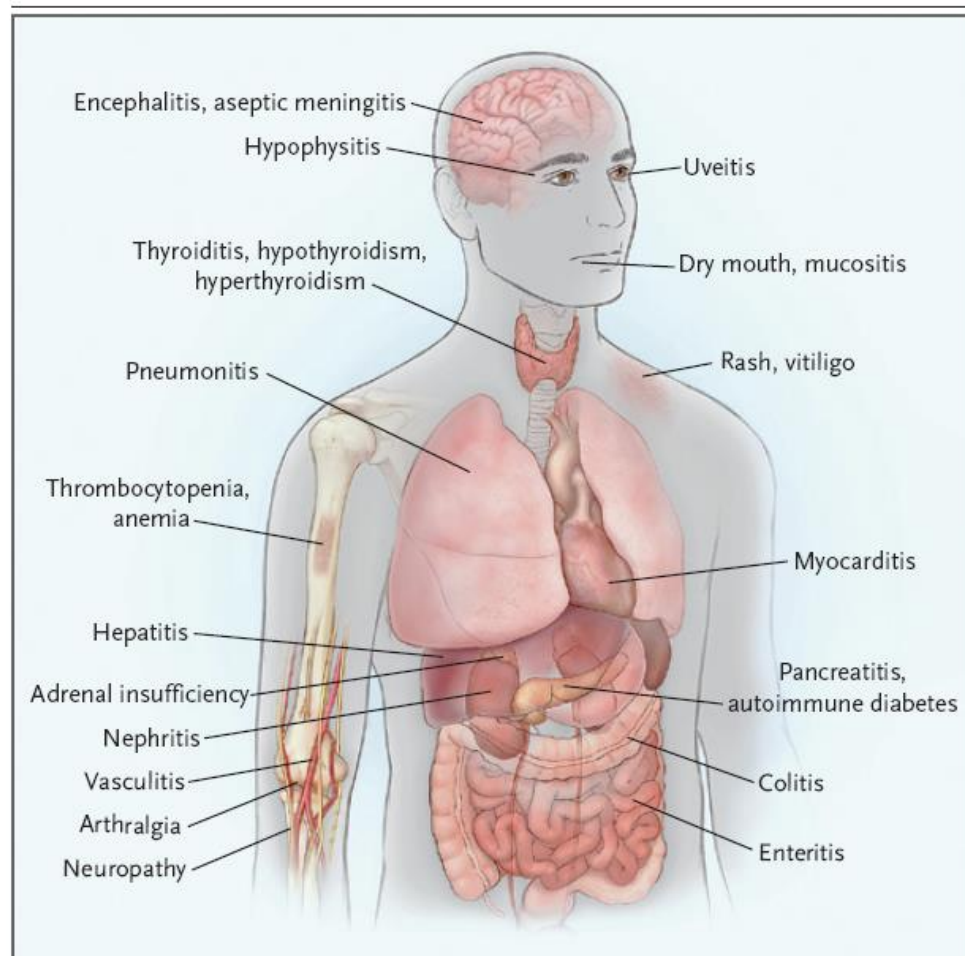


Figure 1. Organs Affected by Immune Checkpoint Blockade.

Immune checkpoint blockade can result in inflammation of any organ. Shown are the most common immune-related adverse events that clinicians encounter in patients treated with immune checkpoint blockade.

Les anticorps approuvés

Table 1. Immune Checkpoint–Blocking Antibodies Approved by the Food and Drug Administration.*

Drug	Target	Indication
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma
Nivolumab	PD-1	Melanoma, non–small-cell lung cancer, renal-cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, classic Hodgkin’s lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency
Pembrolizumab	PD-1	Melanoma, non–small-cell lung cancer, classic Hodgkin’s lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, gastric cancer, solid tumors with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency
Atezolizumab	PD-L1	Non–small-cell lung cancer, urothelial carcinoma
Avelumab	PD-L1	Merkel-cell carcinoma, urothelial carcinoma
Durvalumab	PD-L1	Urothelial carcinoma

Mécanisme d'action

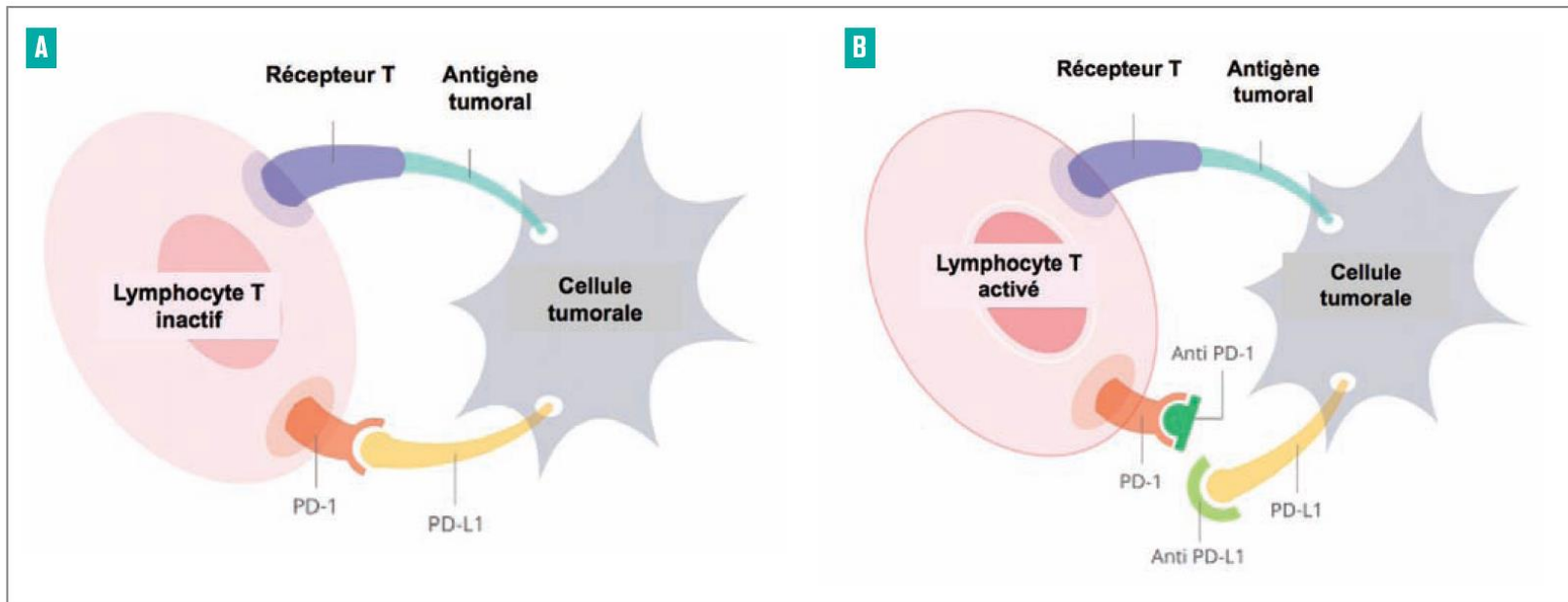


Figure 3. L'inhibition du lymphocyte T induite (A) par l'interaction PD1/PD-L1 est levée (B) par les médicaments ciblant le PD1 ou son ligand PD-L1. PD-1 : *program cell death 1* ; PD-L1 : ligand de PD-1.

EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À L'IMMUNITÉ OBSERVÉS SOUS INHIBITEURS DU CONTRÔLE IMMUNITAIRE

Type d'effet indésirable	Effets indésirables
Cutané	Rash, prurit, psoriasis, vitiligo, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson
Digestif	Diarrhée, douleur abdominale, nausées, vomissements, iléus, entérocolite, perforation digestive, pancréatite, gastrite
Endocrinien	Hypophysite avec insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper- ou hypothyroïdie, diabète auto-immun
Général	Fatigue, céphalées, syndrome grippal, réaction à la perfusion
Hématologique	Anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune, pancytopénie
Hépatique	Élévation des transaminases ou de la bilirubine
Musculo-articulaire	Arthrite, polyarthrite, myosite
Neurologique	Neuropathies sensitives ou motrices, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie, méningite, encéphalite, myélite
Ophthalmologique	Blépharite, conjonctivite, épisclérite, sclérite, uvéite
Rénal	Néphrite
Respiratoire	Pneumopathie interstitielle, granulomatose, épanchement pleural
Vasculaire et cardiologique	Angiopathie, myocardite, péricardite, artérite, vascularite

PRINCIPALES TOXICITÉS LIÉES AUX ANTI-PD1 (MONOTHÉRAPIE)

Fatigue	15-30 %
Rash cutané	15 %
Diarrhées	10-15 %
Hypothyroïdie	5-10 %
Hépatites	5 %
Pneumopathie inflammatoire	3-5 %

Tableau 3. PD-1 : *programmed cell death 1*.

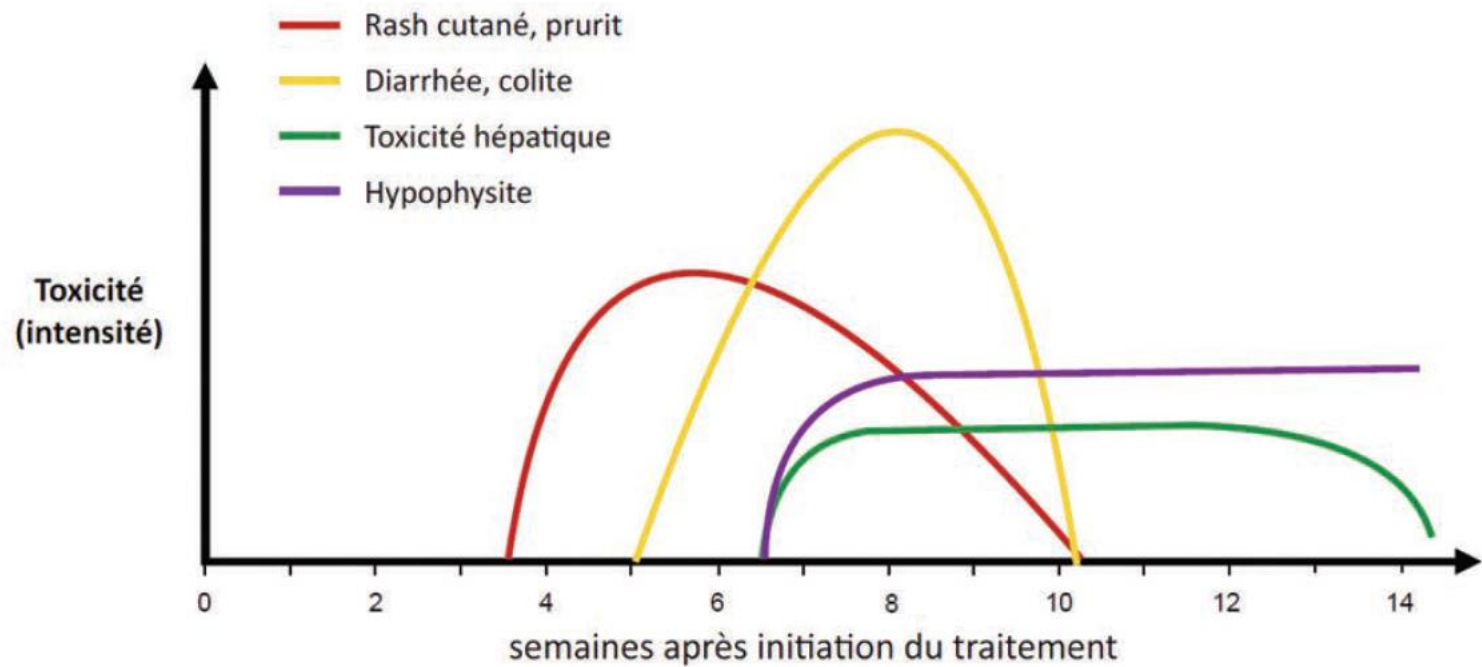


Figure 2. Cinétique d'apparition des effets indésirables liés à l'immunité sous ipilimumab. D'après Weber, *et al.* Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012.

Les problèmes

- Hyperprogression
- Pseudoprogression
- Maladies auto-immunes

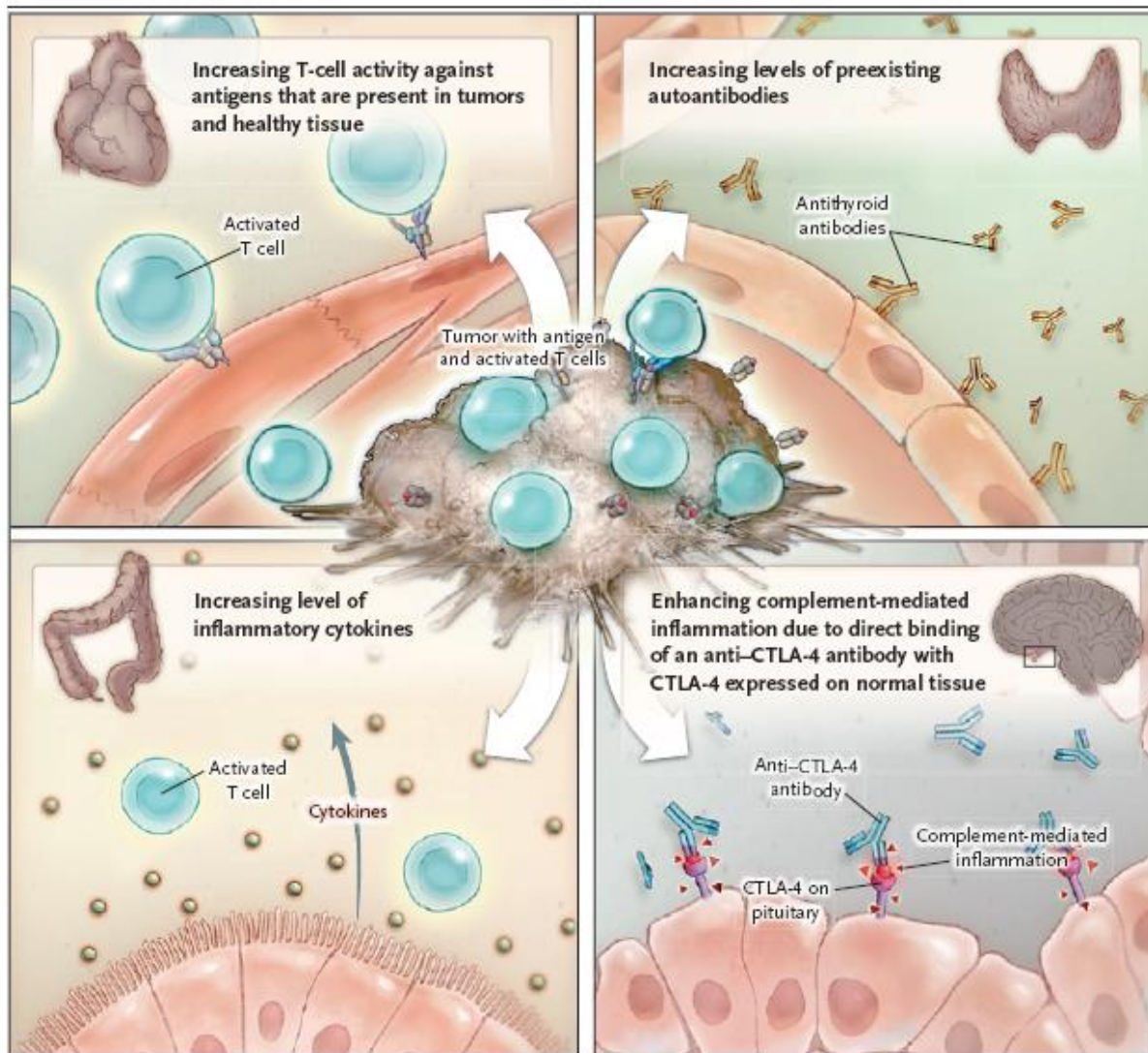


Figure 2. Possible Mechanisms Underlying Immune-Related Adverse Events.

The mechanisms that result in immune-related adverse events are still being elucidated. Some potential mechanisms include increasing T-cell activity against antigens that are present in tumors and healthy tissue, increasing levels of preexisting autoantibodies, an increase in the level of inflammatory cytokines, and enhanced complement-mediated inflammation due to direct binding of an antibody against cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) with CTLA-4 expressed on normal tissue, such as the pituitary gland.

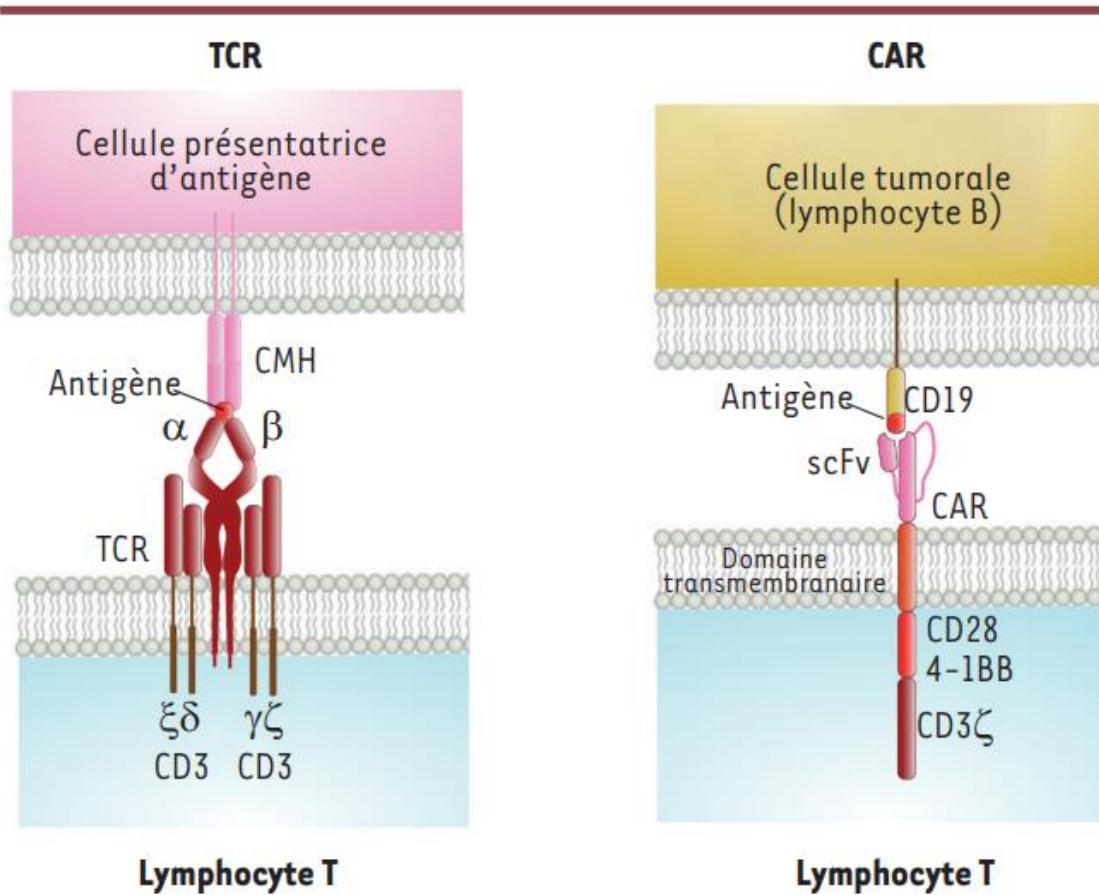
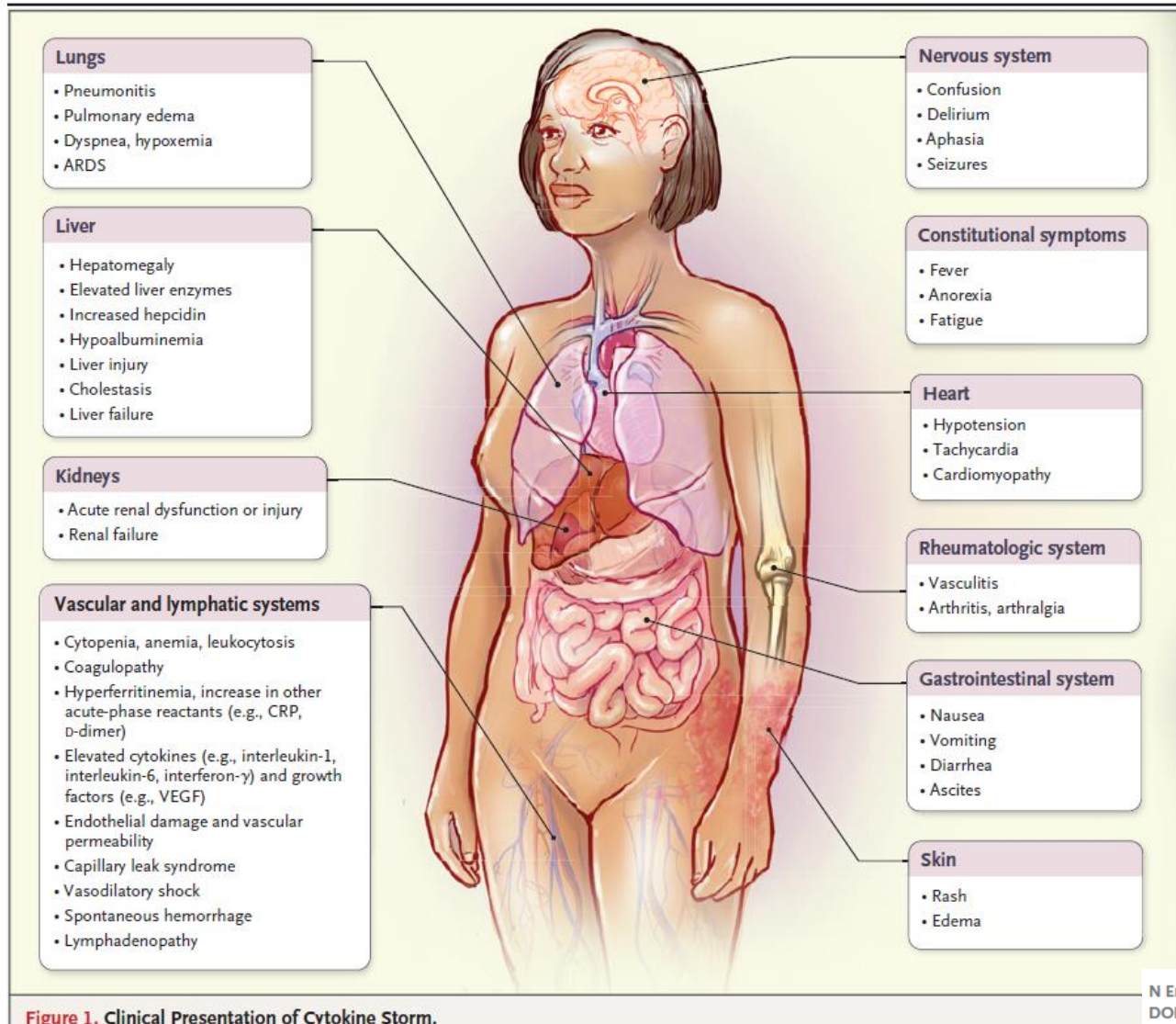


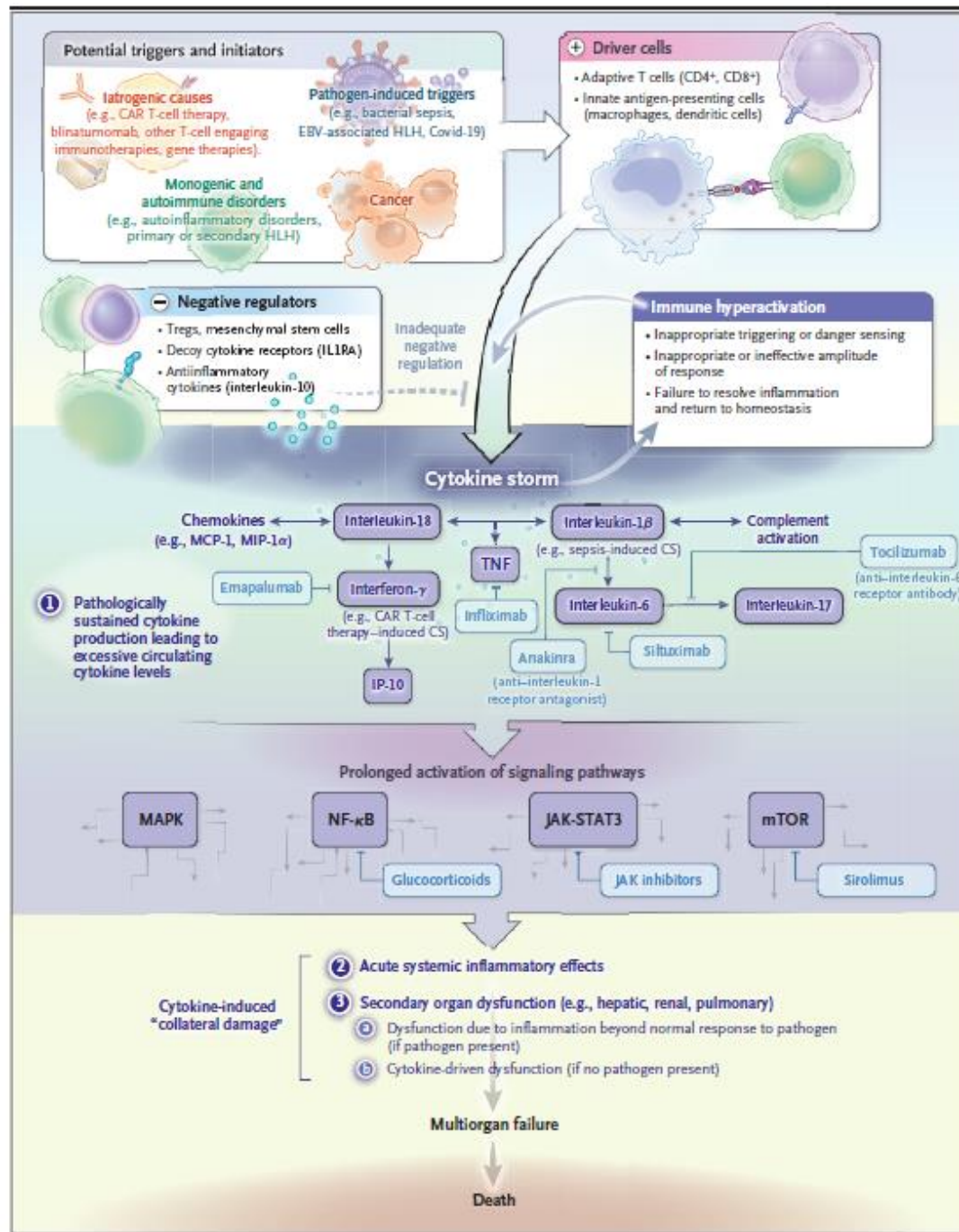
Figure 1. Comparaison entre la structure du TCR (à gauche) et du CAR (à droite), respectivement en interaction avec le CMH d'une cellule présentatrice d'antigène ou avec l'antigène spécifique d'une cellule tumorale. TCR : T-cell receptor ; CAR : chimeric antigen receptor ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; scFv : fragment variable simple chaîne (d'après [5], © Thierry Jouault).

Syndromes de libération de cytokines et de fuite capillaire

- Responsable d'un **syndrome de fuite capillaire** conduisant à un **syndrome de défaillance multiviscérale**
- Résulte d'une activation massive du système immunitaire non spécifique d'un antigène

La tempête cytokinique





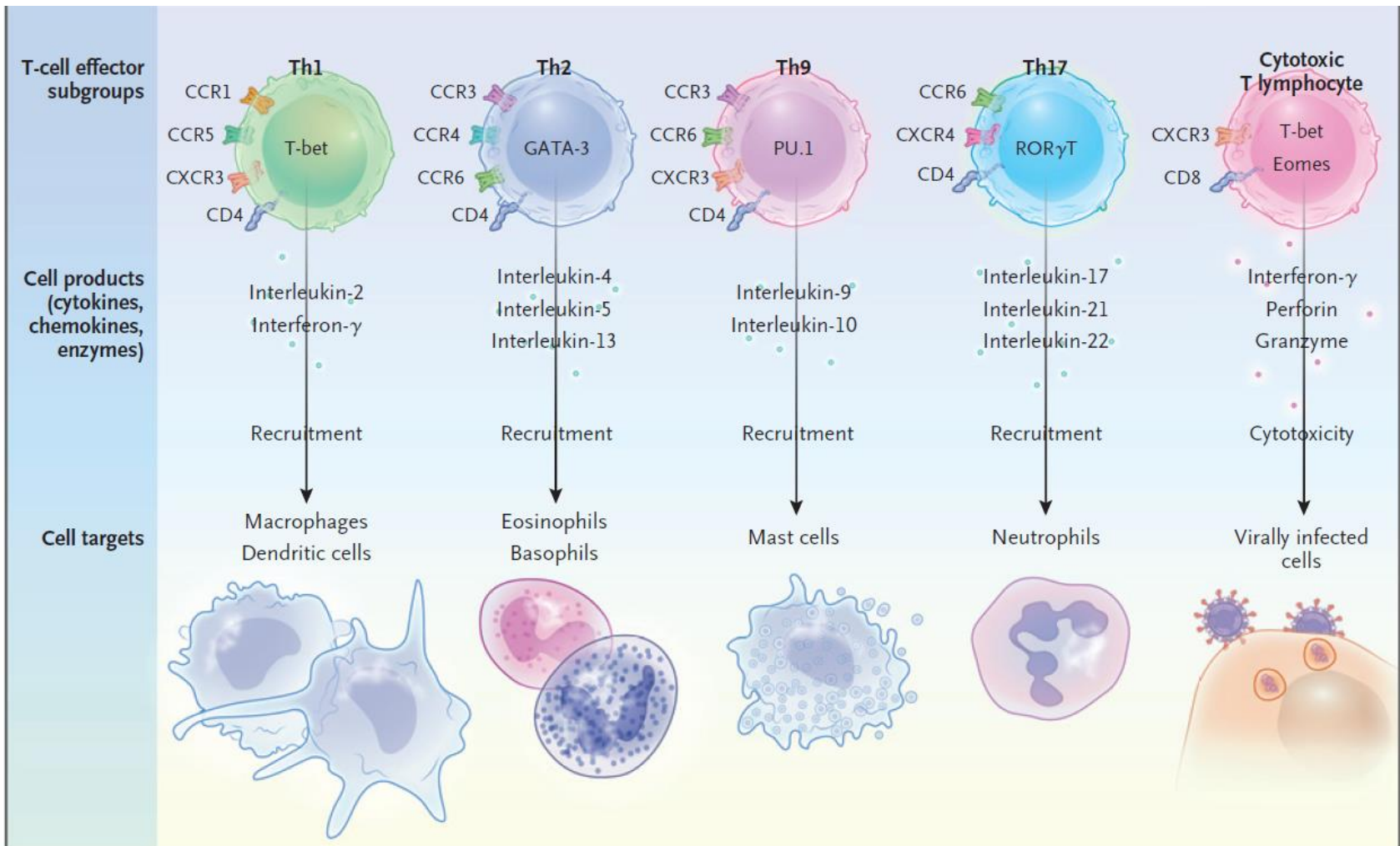


Figure 3. T-Cell Effector Subgroups Involved in Cytokine Storm.

The master transcription factors (T-bet, GATA-3, PU.1, ROR γ T, and eomesodermin [eomes]), effector molecules, and cell targets are shown for the following T-cell subgroups: types 1, 2, 9, and 17 helper T (Th1, Th2, Th9, and Th17, respectively) cells and cytotoxic T lymphocytes.

Table 2. Clinical Causes of Cytokine Storm, Pathologic Drivers, and Therapeutic Approaches.*

Type of Cytokine Storm and Trigger	Cause	Pathologic Cellular or Cytokine Driver	Common Therapeutic Approaches
Iatrogenic			
CAR T-cell therapy	Infusion of CAR T cells	Macrophages, CAR T cells, interleukin-6, interleukin-1 β	Anti-interleukin-6 antibody, glucocorticoids
Blinatumomab	Infusion of CD19- and CD3-specific T-cell receptor-engaging antibody	Activated T cells, macrophages, interleukin-6	Anti-interleukin-6 antibody, glucocorticoids
Pathogen-induced			
Bacterial sepsis	Hematogenous bacterial infection	Heterogeneous and multifactorial drivers	Intravenous antibiotics
EBV-associated HLH	EBV infection in patient with genetic susceptibility	Interferon- γ , TNF, CD8+ T cells	B-cell-depleting therapy, glucocorticoids
HHV-8-associated MCD	HHV-8 infection in patient with HIV coinfection, genetic susceptibility, or both	Viral interleukin-6, interleukin-6	B-cell-depleting therapy
Covid-19	SARS-CoV-2 infection, potentially in a susceptible person	Unknown driver	Glucocorticoids
Monogenic and auto-immune			
Primary HLH	Germline mutation in genes regulating granule-mediated cytotoxicity	CD8+ T cells, interferon- γ	T-cell inhibition or ablation, interferon- γ inhibitor, glucocorticoids
Secondary HLH, or MAS	Viral cause (EBV or CMV), autoimmune disorder (rheumatoid arthritis or adult-onset Still's disease), or neoplastic disorder in patient with genetic susceptibility (lymphoma)	CD8+ T cells, interferon- γ , interleukin-1 β , myeloid-cell autoinflammation	Treatment of the underlying cause, in addition to T-cell inhibition or ablation, interleukin-1 β inhibitor, JAK1 and JAK2 inhibitors, glucocorticoids
Autoinflammatory disorders	Germline mutations in genes regulating the innate immune system and inflammasome activation	Innate cells, TNF, interleukin-1 β	Anti-TNF antibody, anti-interleukin-1 antibody
Idiopathic MCD	Unknown cause	Interleukin-6, activated T cells, mTOR	Anti-interleukin-6 antibody, sirolimus, cyclosporine, cytotoxic chemotherapy, glucocorticoids

* CAR denotes chimeric antigen receptor, CMV cytomegalovirus, Covid-19 coronavirus disease 2019, EBV Epstein-Barr virus, HHV-8 human herpesvirus 8, HIV human immunodeficiency virus, HLH hemophagocytic lymphohistiocytosis, JAK1 Janus kinase 1, JAK2 Janus kinase 2, MAS macrophage activation syndrome, MCD multicentric Castleman's disease, mTOR mammalian target of rapamycin, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Le modèle : traitements aux cytokines

- Le meilleur exemple est l'interleukine-2
- Tableau clinique: syndrome de fuite capillaire avec rétention hydrique, œdème, gain de poids; hypotension artérielle; insuffisance rénale, oligurie; œdème pulmonaire
- Peut donner des états de choc et un syndrome de défaillance multiviscérale

Intensive Care Med (1988) 14:666–667

**Intensive Care
Medicine**
© Springer-Verlag 1988

Multiple organ failure during interleukin-2 administration and LAK cells infusion

J. P. Sculier, D. Bron, N. Verboven and J. Klastersky

Service de Médecine et Laboratoire d'Investigation Clinique H. J. Tagnon, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium

Les médicaments en cause

- cytokines : IL2, GM-CSF à hautes doses
- certains agents chimiothérapeutiques : docétaxel, gemcitabine
- greffes de moelle osseuse avec conditionnement
- anticorps monoclonaux donnés iv, dont les immunothérapies par inhibiteurs de points de contact immunitaire (comme le nivolumab ou le pembrolizumab)
- CAR T cells (chimeric antigen receptor)

Anticorps monoclonaux

6 sur 8 volontaires à l'USI

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412

Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Meghan R. Perry, M.R.C.P.,
Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortes, F.R.C.A.,
Michael D. Brunner, F.R.C.A., and Nicki Panoskaltsis, M.D., Ph.D.

Table 1. Data for All Six Affected Patients on Transfer to the Intensive Care Unit (ICU).*

Characteristic	Patient No.					
	1	2	3	4	5	6
Age (yr)	24	34	31	19	28	20
Weight (kg)	68.9	84.3	81.8	72.1	88.5	82.4
TGN1412 dose (mg)	6.8	8.4	8.2	7.2	8.8	8.2
Transfer to critical care (hr after dose)	15.5	16.0	16.0	16.0	16.0	12.0
APACHE II score on transfer†	8	10	11	18	20	18
Bilateral pulmonary infiltrates‡	+	++	++	++	++	+++
Duration of abnormalities on chest radiography (days)	7	6	8	>5	6	7
Hemodynamics on transfer						
Blood pressure (mm Hg)	120/50	124/79	107/42	98/40	95/40	80/64
Heart rate (beats/min)	125	103	116	120	105	140
LVEF on echocardiogram (%)	50–55	70	60	50–55	60	55
PaO ₂ :FiO ₂	395.5	195.6	329.5	321.3	201.8§	84.0§
Base deficit (mmol/liter)	-5.1	-6.5	-5.6	-5.8	-10.3	-8.2
Lactate (mmol/liter)¶	3.1	4.5	5.7	6.0	5.9	4.2
Urinary output (ml/hr)	20	30	30	45	30	0
Treatment						
Days spent in ICU	4	7	7	5	11	21
Days receiving corticosteroids (including tapering)	21	21	21	21	24	33
Epiphenomena						
Generalized desquamation	+	++	+	+	++++	+++
Muscle weakness‡	+	++	+	+	++	++
Late myalgia	Calf	Calf and hip adductors	Calf	—	Calf	—
Neurologic findings	Headaches and hyperalgesia	Hyperalgesia	Hyperalgesia and numbness	Headaches	Headaches and numbness	—

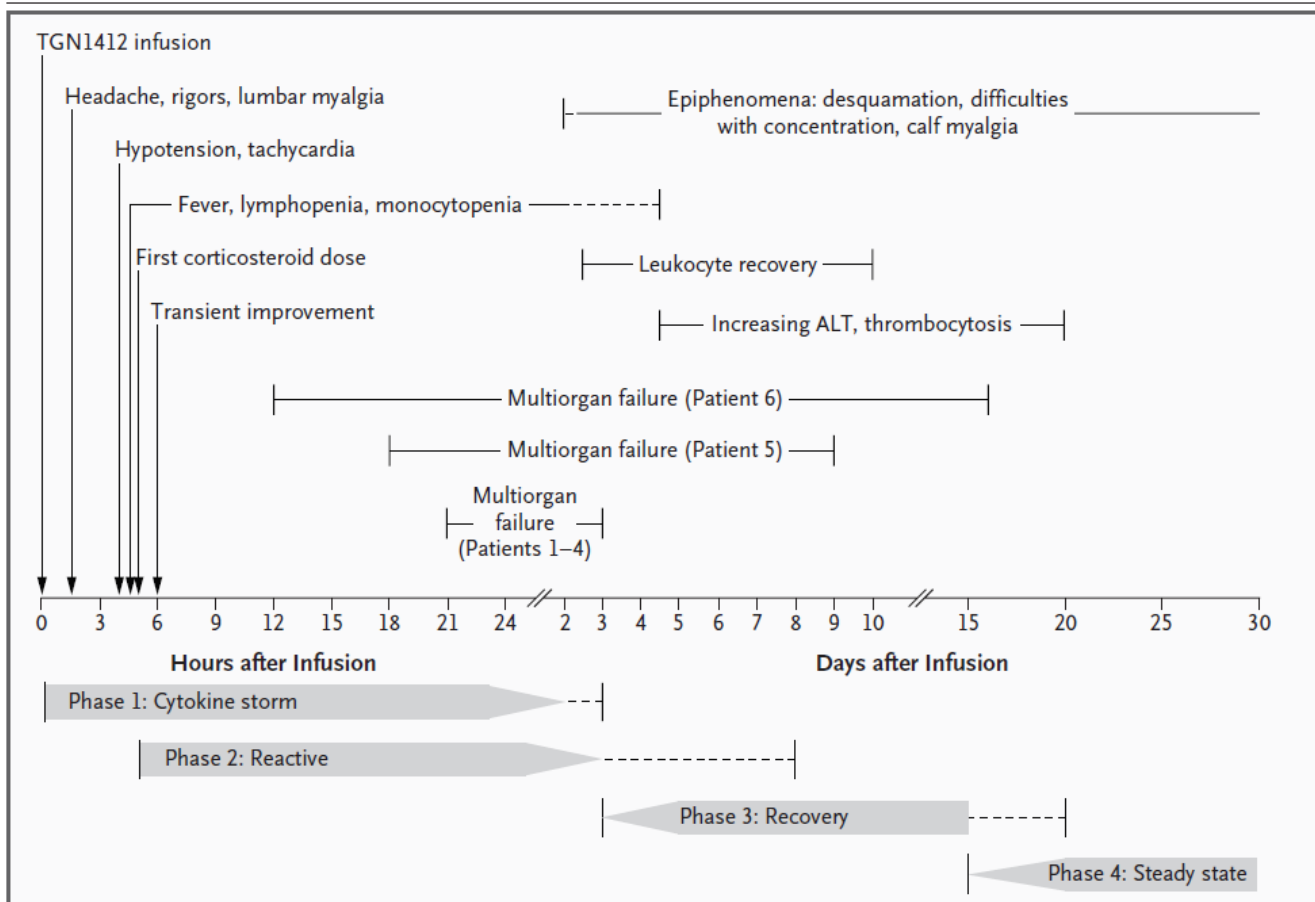


Figure 1. Summary Timeline of the Main Events after Infusion of TGN1412.

The course is divided into four phases: cytokine storm, reactive, recovery, and steady state. ALT denotes alanine aminotransferase. Dashed lines represent the responses of Patients 5 and 6 (who were the most seriously ill).

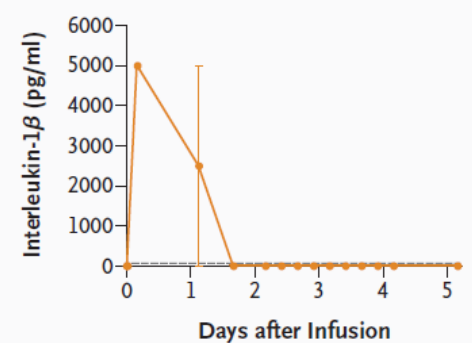
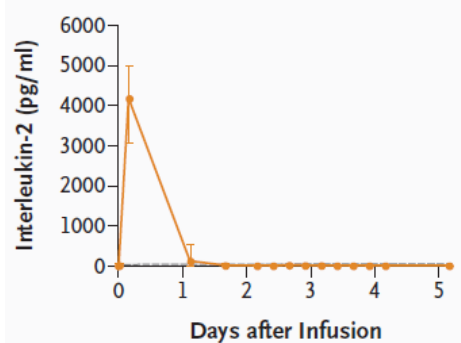
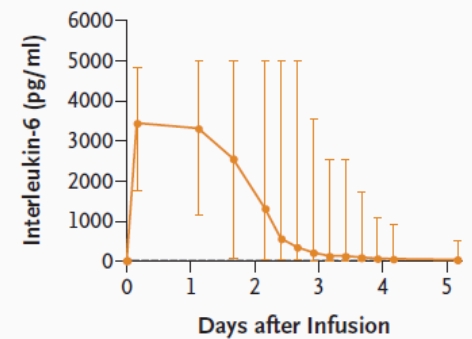
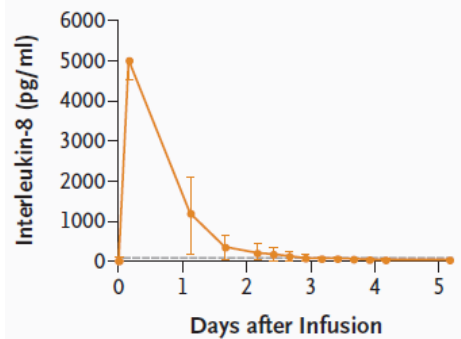
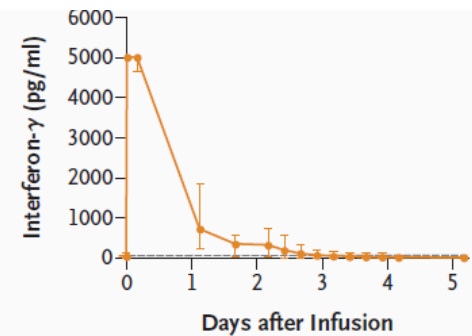
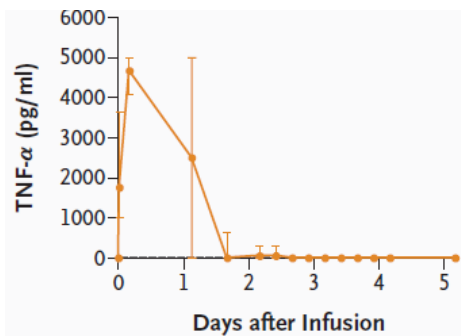
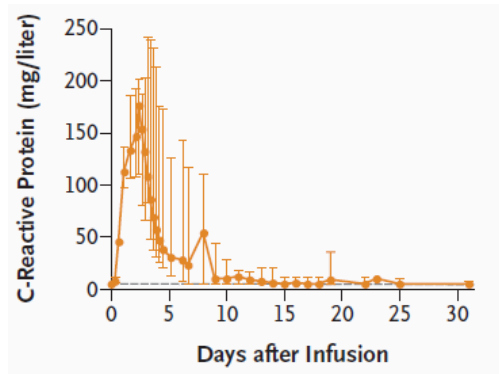


Table 3. Common Features after Infusion of TGN1412.

System	Feature
Cardiovascular	Capillary leak Hemodynamic instability Lactic acidemia
Renal	Early acute renal impairment Urinary sediment 10–100 White cells <10 Red cells Granular casts (two patients)
Pulmonary	Acute pulmonary changes (six patients) Met criteria for acute lung injury (two patients)* Met criteria for acute respiratory distress syndrome (one patient)*
Hematologic and immunologic	Cytokine storm (TNF- α ; interferon- γ ; interleukin-10, 6, 2) Increased C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate Lymphopenia Monocytopenia Thrombocytopenia Disseminated intravascular coagulation Normochromic, normocytic anemia Dysplastic neutrophils but preserved numbers
Hepatic	Increased alanine aminotransferase and alkaline phosphatase levels
Integumentary	Diffuse erythema Late desquamation
Neurologic	Delirium Partial amnesia Paresthesia or localized numbness Difficulty concentrating (late) Headaches (early and late)
Autonomic, gastrointestinal, or both	Bowel urgency or diarrhea Nausea or vomiting
Musculoskeletal	Myalgia in lower back (early) and calves (late)

* Criteria are from the American–European Consensus Conference on ARDS.⁷

AC monoclonaux en cause

- Anti-CD20: rituximab, ocrélizumab, obinutuzumab
- Anti-CD52: alemtuzumab
- Anti-CD19 et anti-CD3: blinatumomab
- Anti-HER2: trastuzumab, pertuzumab
- Anti-EGFR: cétuximab
- Anti-PCD1: nivolumab, pembrolizumab
- ...

Inhibiteurs des points de contact immunitaire

June 2019

Letters to the Editor e131

Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease) as a Complication of Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy



To the Editor:

We report here the case of a 50-year-old woman treated for an advanced lung adenocarcinoma (thyroid transcription factor-1 negative, Cytokeratin 7 positive, KRAS+) with liver, bone, subcutaneous, and muscular metastases who suffered from rapidly progressing diffuse edema of unusual etiology.

secondary to profound hypoalbuminemia with no proteinuria and without cardiac or liver failure, systemic capillary leak syndrome (SCLS) (or Clarkson's disease) was suspected.¹ Known causes of secondary SCLS and hypoalbuminemia were eliminated including absence of exudative enteropathy, liver disease, or renal protein leak. There was no monoclonal gammopathy on serum electrophoresis. As hypothyroidism could not be responsible for such hypoalbuminemia, the diagnosis of idiopathic SCLS was established. Considering that only levothyroxine and nivolumab were recently introduced, and because levothyroxine had never been reported as a cause of SCLS, the hypothesis of an immunological adverse event of nivolumab was suspected. High doses of intravenous steroids were introduced but with no

CAR-T : lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (comme anti CD19)

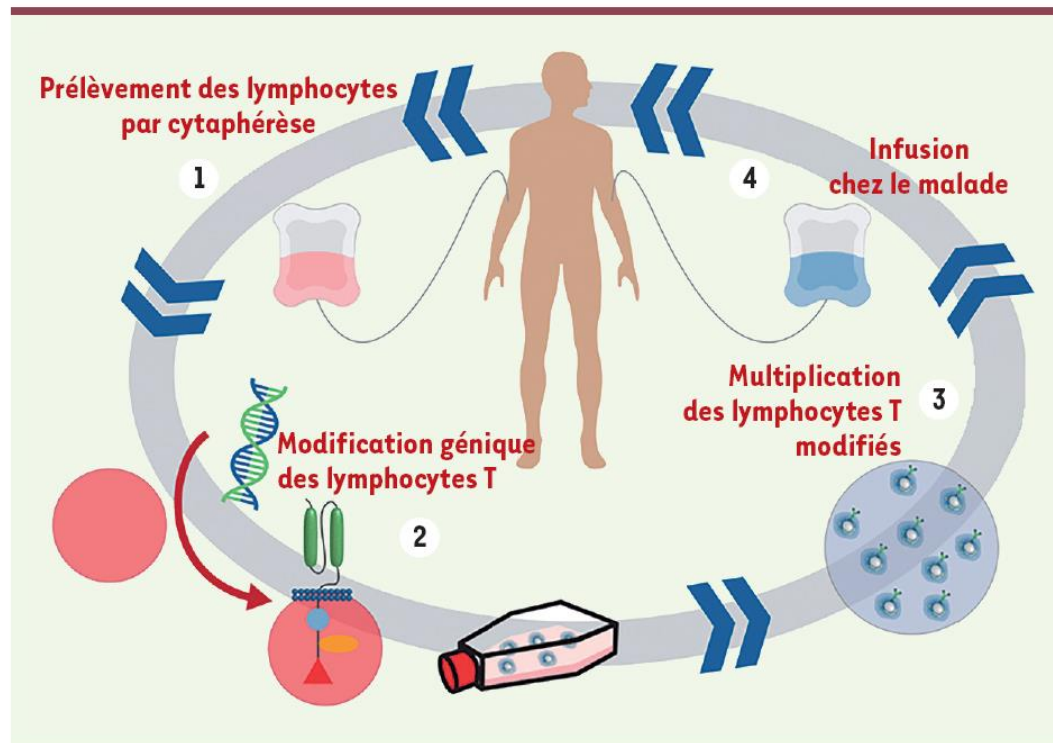


Figure 1. Schéma général d'une thérapie de type CAR-T. Le lymphocyte T modifié (en bas à gauche) exprime un récepteur antigénique chimérique comportant, en surface, deux domaines variables d'immunoglobuline et, à l'intérieur de la cellule, plusieurs domaines d'activation et de stimulation (adapté de *Rockland Immunochemicals*, <https://rockland-inc.com/car-t-cell-therapy-services.aspx>).

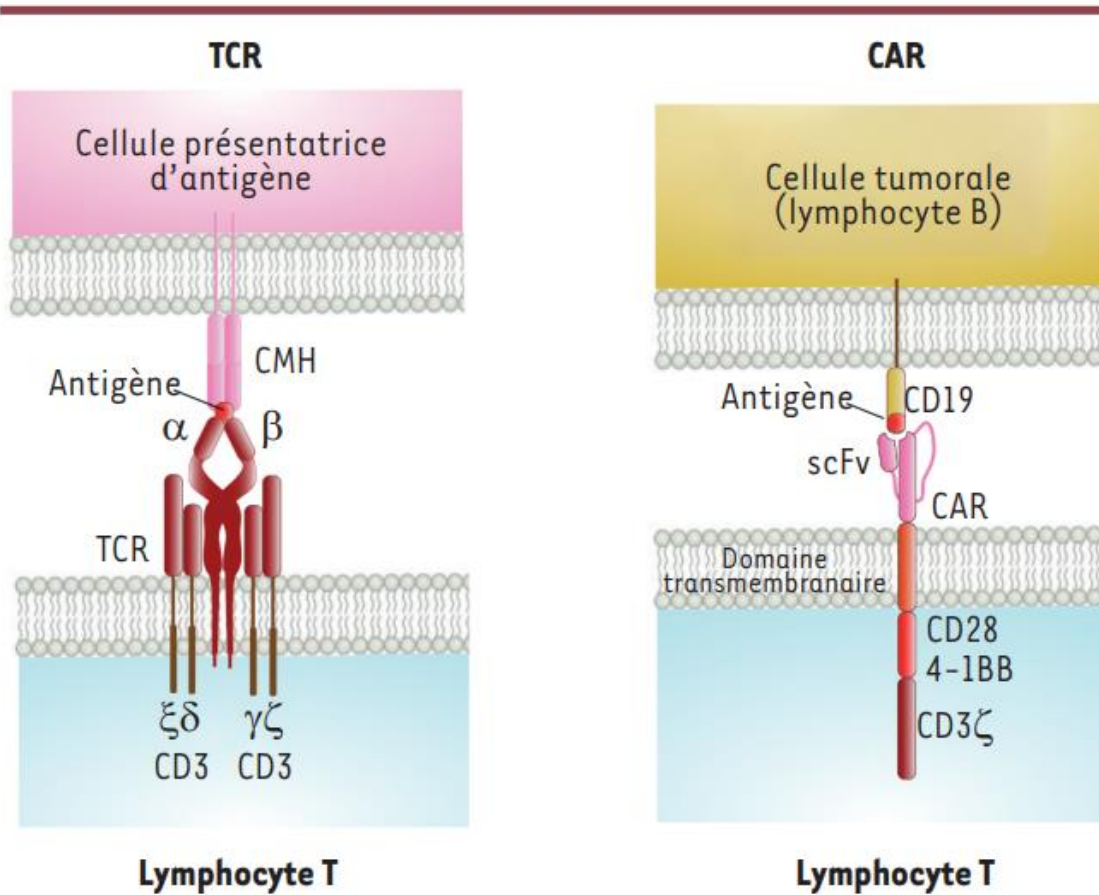


Figure 1. Comparaison entre la structure du TCR (à gauche) et du CAR (à droite), respectivement en interaction avec le CMH d'une cellule présentatrice d'antigène ou avec l'antigène spécifique d'une cellule tumorale. TCR : T-cell receptor ; CAR : chimeric antigen receptor ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; scFv : fragment variable simple chaîne (d'après [5], © Thierry Jouault).

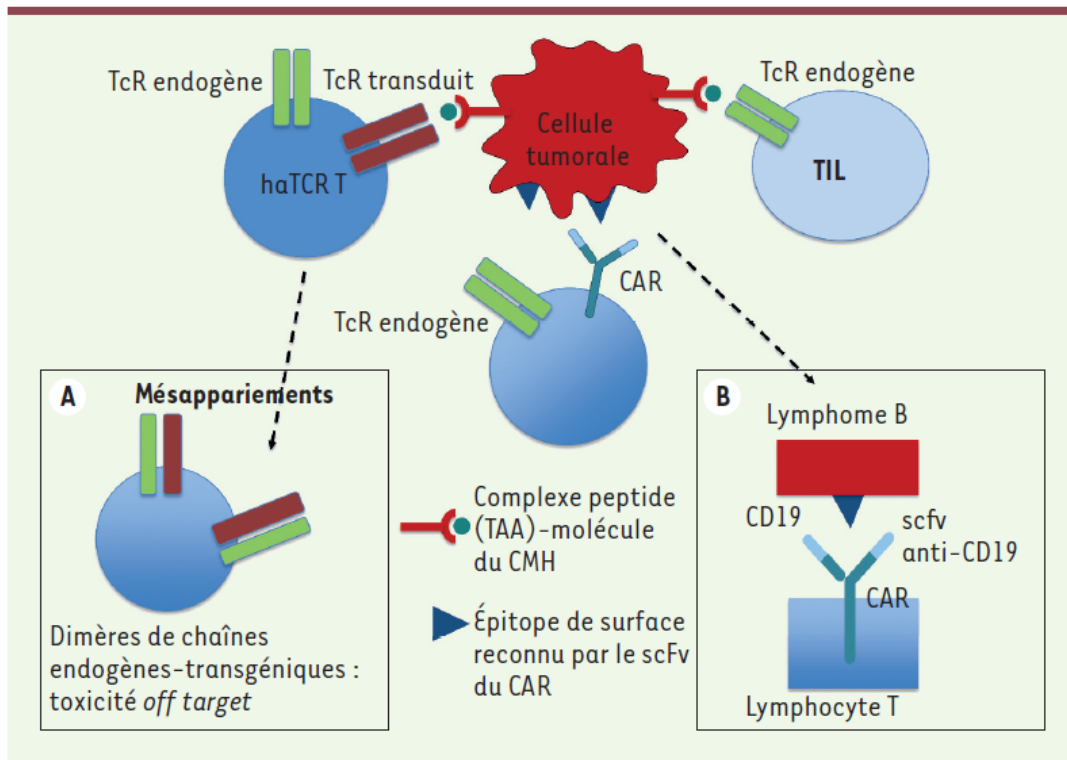


Figure 2. Lymphocytes T modifiés par transfert de gène. Les lymphocytes T peuvent être modifiés par ingénierie cellulaire pour améliorer leur affinité pour la cellule tumorale ciblée. Les TIL et les haTcRT reconnaissent les peptides dérivés des TAA présentés par les cellules tumorales associés à des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les cellules CAR reconnaissent un antigène présenté par la cellule tumorale par la portion scFv de leur récepteur chimérique, hors contexte CMH. **A.** Un des risques des haTcRT est la formation de dimères avec les chaînes des TcR endogènes. Ces dimères peuvent avoir une spécificité pour d'autres antigènes et générer de la *off* toxicité. **B.** Dans le cas du CAR anti-CD19, la molécule CD19 ciblée est exprimée à la surface des cellules de lymphome B.

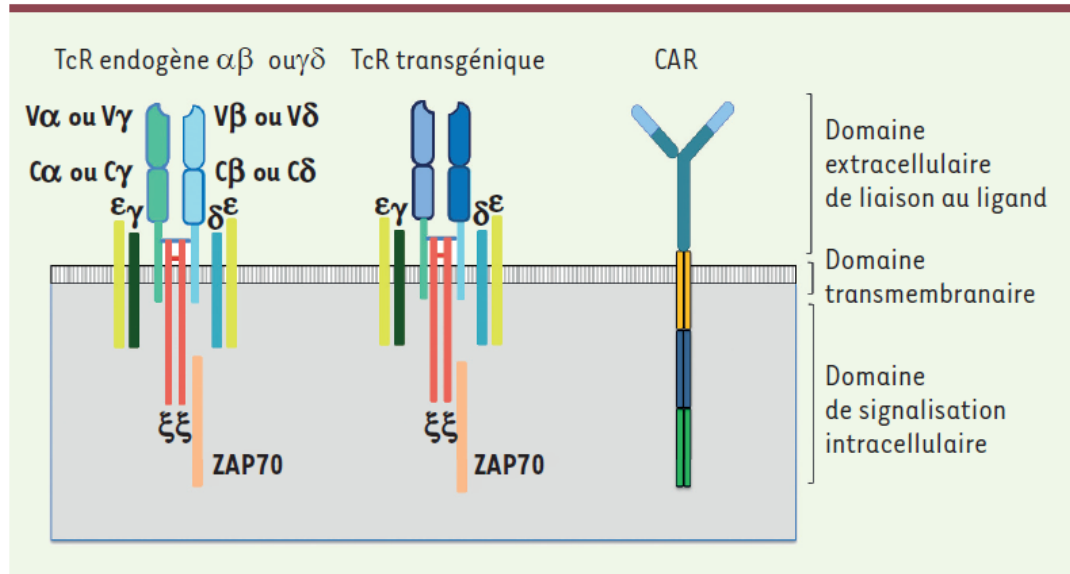


Figure 4. Principes de l'ingénierie des lymphocytes T pour une reconnaissance spécifique des tumeurs.

Le TcR endogène est composé de chaînes α et β (dans les lymphocytes T CD4 et CD8) ou de chaînes γ et δ (dans les lymphocytes T $\gamma\delta$) qui s'associent aux chaînes γ , δ , ϵ et ζ du complexe CD3. Quand le TcR rencontre le peptide antigénique apprêté par la cellule tumorale et présenté par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, une cascade de mécanismes de signalisation intracellulaire conduit à l'activation du lymphocyte T. L'activation requiert l'engagement concomitant de récepteurs de co-stimulation comme CD28 pour soutenir l'expansion, la fonction cytotoxique et la persistance des lymphocytes T.

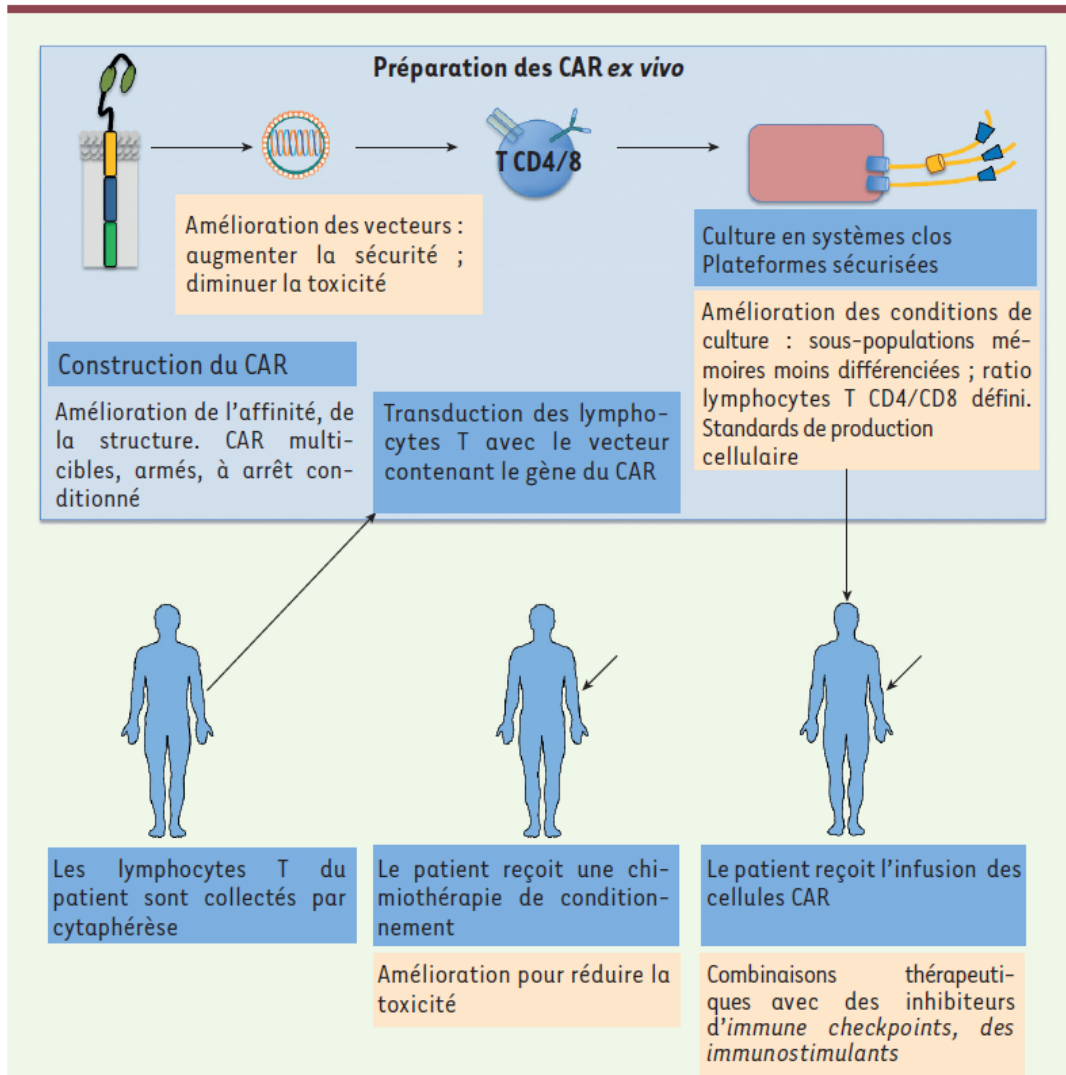


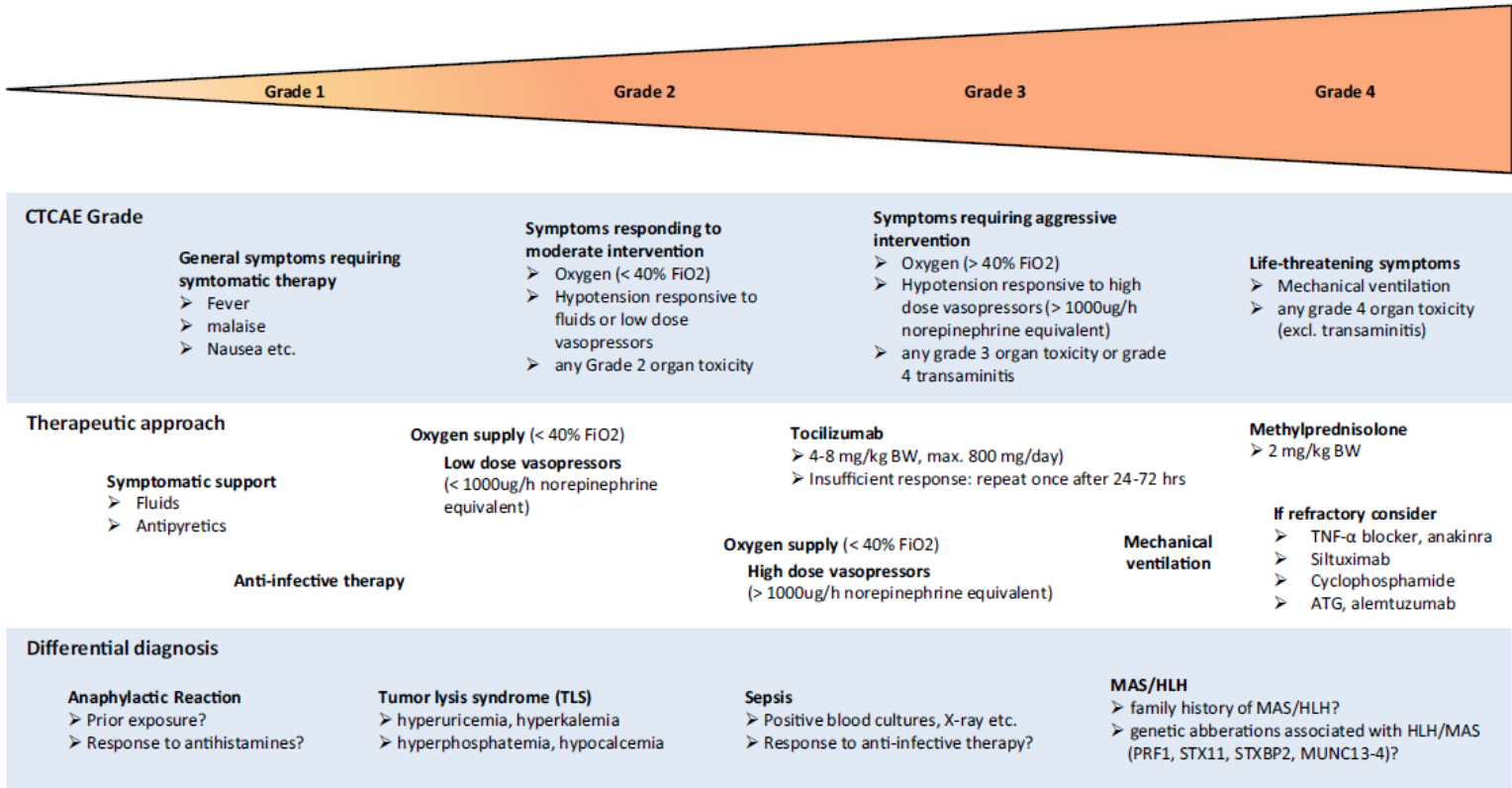
Figure 5. Grandes étapes et améliorations en cours pour les thérapies cellulaires par les CAR-T cells. Les lymphocytes T autologues sont obtenus à partir d'un prélèvement de sang ou une cytaphérèse. Les cellules sont transduites *ex vivo* avec les gènes de CAR à l'aide de gamma-rétrovirus, lentivirus ou par une méthode de transfert non viral. L'expansion *ex vivo* est réalisée dans des plateformes contrôlées pour tous les aspects de sécurité et de reproductibilité. Les cellules sont ré-administrées au patient par voie intraveineuse après un conditionnement chimiothérapeutique. Les CAR circulent dans l'organisme jusqu'à reconnaître leur antigène spécifique, s'activer et détruire les cellules tumorales. Les prochaines générations de CAR bénéficieront d'améliorations à toutes les étapes : la conception du CAR, le phénotype des cellules transduites, le contrôle de la fonction du CAR, leur combinaison avec d'autres approches thérapeutiques.

Complications

- cytokine release syndrome (CRS): lié à une libération massive de cytokines (fièvre, tachycardie, hypotension, insuffisance rénale, etc.)
- toxicités neurologiques : tremblements, aphasie, convulsions, etc.

Traitement

- arrêt du médicament
- symptomatique : réduire les apports et favoriser la diurèse en maintenant les signes vitaux
- corticothérapie : lorsque la vie du patient est en danger
- Tocilizumab : AC monoclonal anti- récepteur IL6



MAS macrophage activation syndrome

HLH hemophagocytic lymphohistiocytosis

Enregistrement à ce jour (UE)

Tisagenlecleucel (Kimriah^R) :

- LAL enfants et jeunes adultes
- Lymphomes diffus à grandes cellules B réfractaires ou en rechute

Axicabtagène ciloleucel (Yescarta^R) :

- Lymphomes diffus à grandes cellules B (rattrapage)
- Lymphomes médiastinal à grandes cellules B (rattrapage)

Brexucabtagène autoleucel (Tecartus^R) :

- Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B, réfractaire ou en rechute

$\Delta\Delta$: Syndrome de fuite capillaire idiopathique (syndrome de Clarkson)

Formes cliniques

- subaiguë : cyclique avec œdème et prise de poids
- aiguë : épisodes de crises hypotensives avec œdème
 - conservation de la conscience malgré la gravité de l'hypotension
 - absence d'atteinte pulmonaire initialement
 - prodromes : irritabilité, rhinorrhée, diarrhées, douleurs ...
 - facteurs précipitants : infections des voies respiratoires supérieures, cycle menstruel, exercices physiques

Biologie

- **hémococoncentration paradoxale** : augmentation forte de l'hématocrite, hyperleucocytose, hypoalbuminémie
- insuffisance rénale fonctionnelle
- gammopathie monoclonale (le plus souvent IgG)

Les maladies inflammatoires systémiques

- Aussi appelées maladies inflammatoires non infectieuses
 - Maladies rhumatismales
 - Connectivites (Maladies du collagène)
 - Vasculites
 - Maladies auto-immunes
 - Granulomatoses : sarcoïdose
 - Divers (Goodpasture, autoinflammatoires, SAM, maladie à IgG4)
- = syndrome inflammatoire aigu ou subaigu d'origine inconnue avec des symptômes généraux et avec atteinte d'au moins deux systèmes organiques

Prévalence & diagnostic

- Maladies rares sauf PCE
- MIS : < 1% de la population (sauf PCE : 1 %)

Diagnostic :

- Reconnaissance immédiate : cliniciens experts du domaine
- Approche hypothético-déductive (ou inductive) : pour les autres

Présentation clinique

- Atteinte générale : fièvre, perte de poids, dégradation de l'EG
- Respiratoire : toux, dyspnée, pathologie interstitielle, pleurite, HT pulmonaire
- Cardiaque : péricardite, myocardite, endocardite, coronarite, valvulopathie, insuffisance cardiaque
- Digestive : tests hépatiques perturbés, ulcérations, ischémie
- Rénale : hématurie, protéinurie, cylindres, insuffisance rénale
- Musculo-squelettique : arthralgies, arthrite, myalgies, myosites
- Nerveuse : polynévrite, mononévrite (évt multiple), radiculite, encéphalite, méningite aseptique
- Oculaire : épisclérite, kératite, uvéite, atteinte rétinienne vasculaire, hypertrophie glandes lacrymales
- Cutanée : Raynaud, purpura, livedo, urticaire, vasculite, nodule, érythème noueux, alopecie
- Sanguine : anémie hémolytique, leucopénie, éosinophilie, thrombopénie, splénomégalie, adénopathie
- Muqueuse : sécheresse buccale, aphtes, ulcères, épistaxis, rhinorrhée

Connectivites

- LED
- Sclérodermie
- Dermatomyosite, polymyosite
- Goujerot-Sjögren
- Syndrome de Sharp (connectivite mixte)
- Behçet
- Still
- PCE
- SpA
- Syndrome de Reiter
- Polychondrite atrophiante
- Maladie de Weber-Christian

Vasculites primaires

Place de la granulomatose de Wegener et de la polyangéite microscopique au sein des vascularites systémiques.

■ Vascularites des vaisseaux de gros calibre

- Artérite à cellules géantes (artérite temporale de Horton)
- Artérite de Takayasu

■ Vascularites des vaisseaux de moyen calibre

- Périartérite noueuse
- Maladie de Kawasaki

■ Vascularites des vaisseaux de petit calibre

■ Granulomatose de Wegener*

- ◆ Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules, artérioles, artères).
- ◆ *Glomérulonéphrite nécrosante fréquente (mais non essentielle pour la classification)*

■ Syndrome de Churg et Strauss*

■ Polyangéite microscopique*

- ◆ Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles).
- ◆ *Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.*

- Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein
- Cryoglobulinémie mixte essentielle
- Vascularites cutanées leucocytoclasiques

Granulomatose avec
polyangéite

Changement de terminologie

- Granulomatose avec polyangéite (GPA)
(anciennement maladie de Wegener)
- Polyangéite microscopique (PAM)
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
(GEPA) (anciennement maladie de Churg-
Strauss)

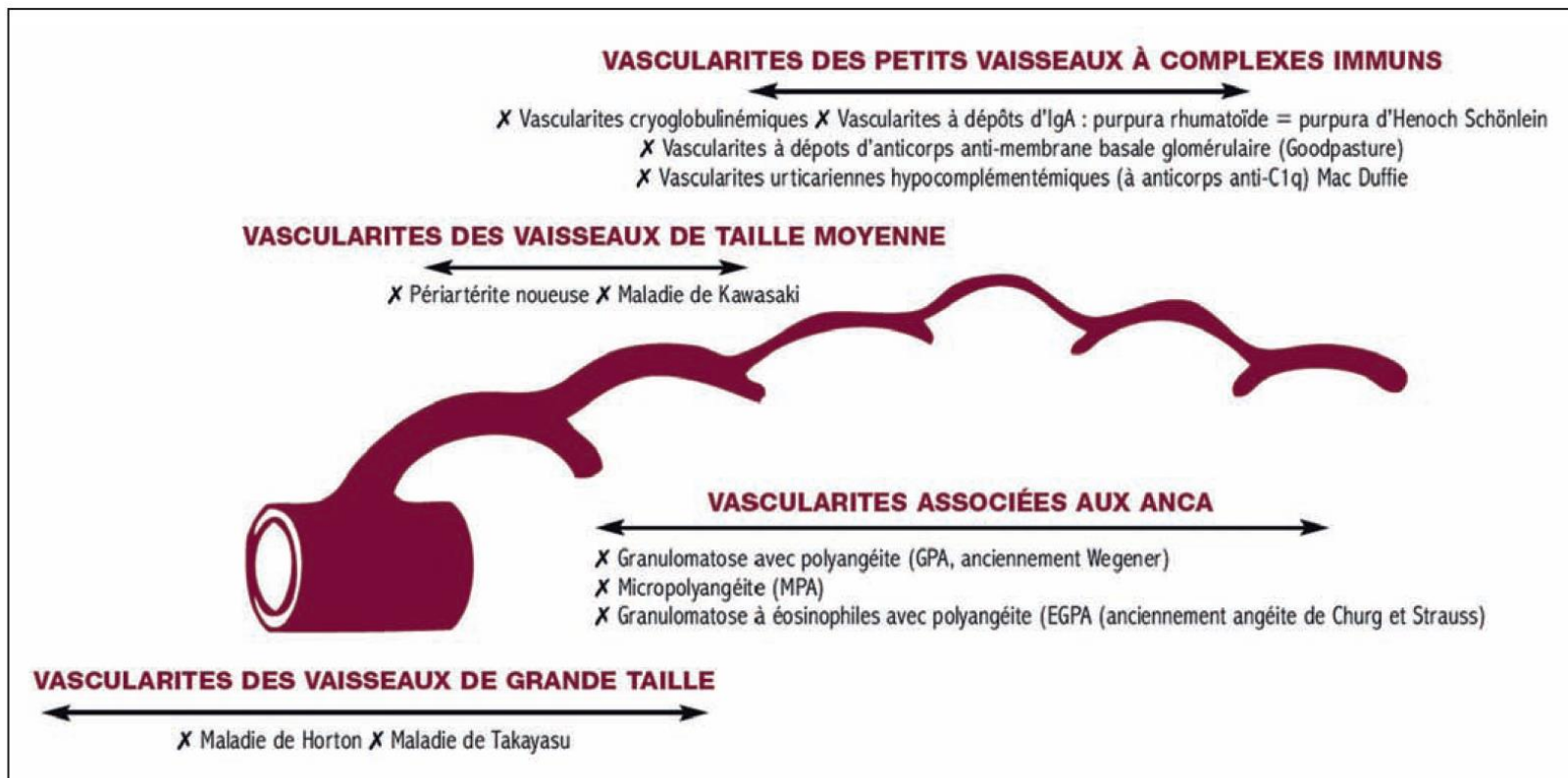
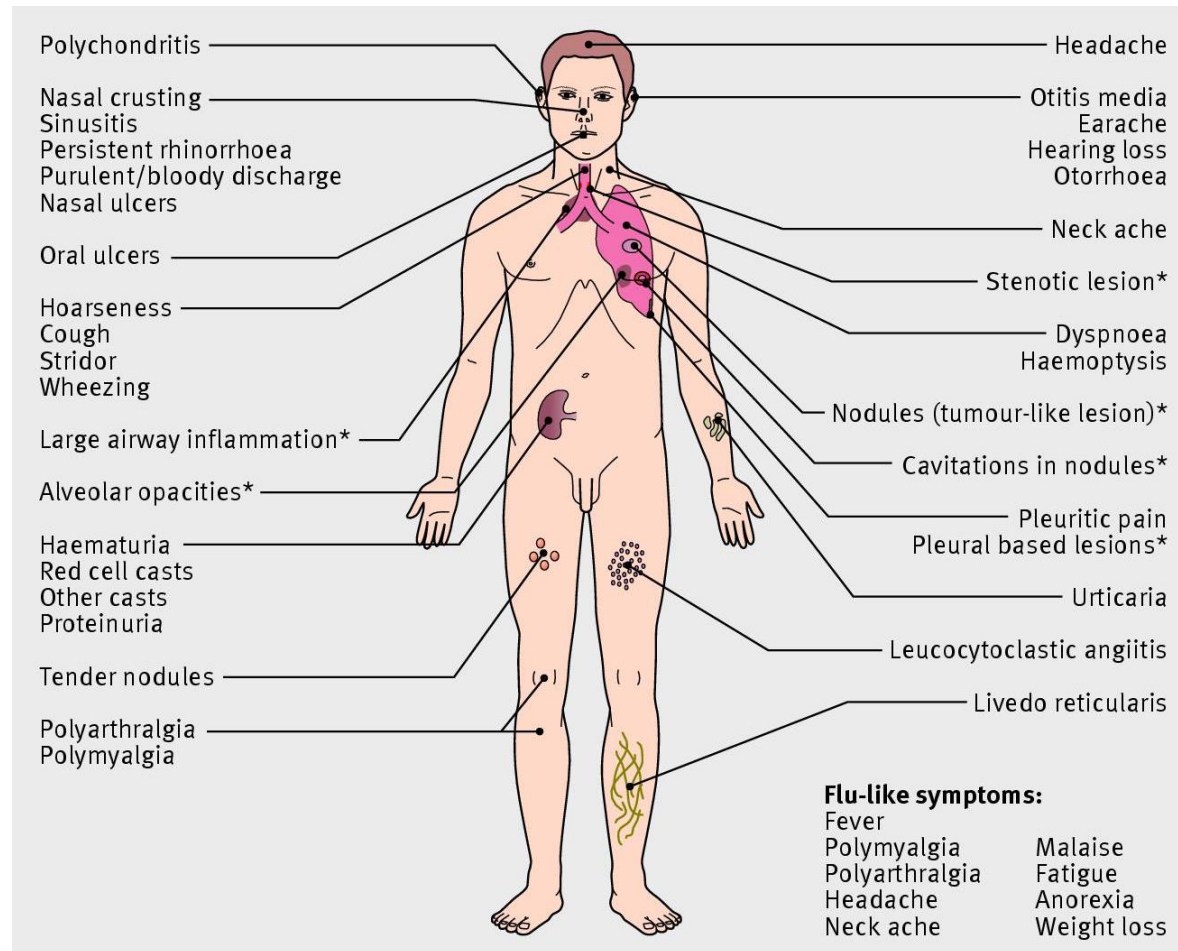


FIGURE Classification des vascularites selon la taille des vaisseaux atteints (classification de Chapel Hill, 2012).

Vasculites à ANCA



Granulomatose de Wegener.

Critères de classification de l'American College of Rheumatology (1990).

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %.

- 1.** Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
- 2.** Anomalies à la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)
- 3.** Anomalies du sédiment urinaire (hématurie microscopique ou cylindres)
- 4.** Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi et/ou autour des artères ou artérioles)

Éléments de diagnostic différentiel entre maladie de Wegener, polyangéite microscopique et périartérite noueuse.

	MALADIE DE WEGENER	POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE	PÉRIARTÉRITE NOUEUSE
■ Atteinte ORL	Oui (75 à 95 %)	Rare (2 à 25 %), non spécifique et sans destruction	Rare, totalement non spécifique et non destructrice
■ Nodules pulmonaires	Oui (38 à 67 % des patients, excavés une fois sur 2)	Non	Pas d'atteinte pulmonaire
■ Hémorragie alvéolaire	Possible (8 à 13 %)	Fréquente (12 à 30 %)	Pas d'atteinte pulmonaire
■ Glomérulonéphrite extra-capillaire	Fréquente (60 à 85 %)	Très fréquente (80 à 100 %)	Pas de glomérulopathie
■ Atteinte réno-vasculaire avec hypertension artérielle, infarctus rénaux, microanévrismes	Non	Non	Oui
■ Neuropathie périphérique	Fréquente (11 à 68 %)	Relativement fréquente (10 à 58 %)	Très fréquente (50-80 %)
■ Spécificité des ANCA	c-ANCA anti-PR3 90 % des formes systémiques et 50 à 60 % des formes localisées ; p-ANCA anti-MPO 5 à 10 % des formes systémiques et localisées	c-ANCA anti-PR3 15 à 20 % p-ANCA anti-MPO 50 à 75 %	Pas d'ANCA (exceptionnel et devant faire discuter le diagnostic)
■ Vaisseaux atteints de façon prédominante	De petit calibre	De petit calibre	De moyen calibre (de façon prédominante)
■ Granulomes histologiques	Oui	Non	Non (exceptionnellement décrit)
■ Rechutes	Très fréquentes (50 % à 3 ans du diagnostic)	Relativement fréquentes (30 % à 3 ans du diagnostic)	Peu fréquentes (25 % à 6 ans du diagnostic ; 11 % si liée au virus de l'hépatite B).

Tableau 4 MPO : myéloperoxydase ; PR3 : protéinase 3 ; ANCA : autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Wegener.

Autres vascularites

Primitives

- ♦ **Polyangéite microscopique**
- ♦ **Syndrome de Churg et Strauss** (ANCA+ chez 38 % des patients)
- ♦ **Périartérite noueuse** (ANCA-)
- ♦ Maladie de Horton
- ♦ Purpura rhumatoïde
- ♦ Autre vascularite primitive

Secondaires

- ♦ **Déficit en TAP 1 (syndrome du lymphocyte nu type 1)**
- ♦ **Polychondrite atrophiante**
- ♦ Vascularite d'hypersensibilité
- ♦ Vascularite de la polyarthrite rhumatoïde
- ♦ Vascularite pouvant compliquer une maladie systémique (lupus, sclérodermie...)

Maladies granulomateuses

(habituellement sans vascularite)

- ♦ **Granulome centrofacial**
- ♦ **Granulomatose lymphomatoïde***
- ♦ Sarcoidose
- ♦ Béryllose
- ♦ Maladie de Crohn

Infections

(avec vascularite et/ou réaction granulomateuse)

- ♦ **Tuberculose**
- ♦ **Histoplasmose**
- ♦ Mycobactérioses atypiques
- ♦ Blastomycose
- ♦ Coccidioïdomycose
- ♦ Actinomycose
- ♦ Cryptococcose
- ♦ Nocardiose
- ♦ Syphilis

Syndromes pneumo-rénaux (sans granulome)

- ♦ **Syndrome de Goodpasture** (anticorps antimembrane basale glomérulaire)**
- ♦ Glomérulonéphrite post-streptococcique

Cancers et autres hémopathies

- ♦ Lymphomes (Hodgkiniens ou non) avec atteinte pulmonaire et/ou nasopharyngée
- ♦ Cancer nasopharyngé
- ♦ Cancer du poumon ou métastases pulmonaires d'un autre cancer

Tableau 3 * maladie lymphoproliférative angiocentrique liée à une infection par le virus d'Epstein-Barr ;
** fréquemment décrit en association avec des ANCA anti-myéloperoxydase et donc avec une polyangéite microscopique ; ANCA : autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Artérites à cellules géantes

= vascularite des artères de gros calibre, touchant exclusivement le sujet de plus de 50 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 70 à 75 ans.

Atteint préférentiellement les femmes.

COMPARAISON ENTRE L'ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES ET L'ARTÉRITE DE TAKAYASU

	Artérite à cellules géantes	Artérite de Takayasu
Âge de début	≥ 50 ans	20-40 ans
Sex-ratio (F/H)	2/1	5/1
Atteinte artérielle périphérique	Touche spécifiquement les branches de l'artère carotide externe (artère temporale, artère faciale, artère occipitale)	Touche spécifiquement les artères rénales, mésentériques, pulmonaires
Symptômes et signes cliniques généraux et vasculaires	AEG Claudication de la mâchoire Céphalées Induration de l'artère temporale Amaurose	AEG Claudication de membre Carotidodynie Souffles vasculaires Asymétrie des pouls ou de la pression artérielle
Manifestations extravasculaires	Pseudopolyarthrite rhizomélique NOIAA	Spondylarthropathies Maladie de Crohn Érythème noueux Uvéites, sclérites, épisclérites

Tableau. AEG : altération de l'état général ; NOIAA : neuropathie optique ischémique antérieure aiguë.

TABLEAU 1

Ce qu'il faut retenir de la maladie de Takayasu*

Terrain	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Âge < 50 ans , sexe féminin (> 90 % des cas) ■ Pathologies associées : spondylarthropathies, maladies inflammatoires du tube digestif 	
Manifestations cliniques	
<p>Signes généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Asthénie, anorexie, amaigrissement ■ Fièvre <p>Signes vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Douleurs le long d'un trajet vasculaire, carotidodynie 10-30 % +++ ■ Abolition de pouls aux membres supérieurs, asymétrie tensionnelle ■ Souffles vasculaires ■ Claudication des membres supérieurs ou inférieurs ■ Hypertension artérielle rénovasculaire <p>Signes dermatologiques (10 %) : érythème noueux, <i>pyoderma gangrenosum</i></p> <p>Signes oculaires : épisclérite</p>	<p>① Phase « pré-occlusive » ou « phase systémique »</p> <p>Signes peu spécifiques : fièvre, arthralgies, signes cutanés Peut passer inaperçue</p>
	<p>② Phase « vasculaire »</p> <p>Conséquence des lésions artérielles (sténoses, occlusions, anévrismes) siégeant sur l'aorte, ou sur ses branches</p>
Imagerie (écho-Doppler artériel, angio-TDM ou angio-IRM)	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Aortite ■ Épaississement pariétal, en particulier des troncs supra-aortiques ■ Sténoses artérielle +++ ■ Anévrisme ■ Coronarite ostiale (sténose coronaire proximale avec angor, 5-15 % des cas) 	
Biologie	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation de la CRP, du fibrinogène, de la vitesse de sédimentation mais l'absence d'inflammation n'élimine pas le diagnostic 	
Principes thérapeutiques	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Corticothérapie en 1^{re} ligne, biothérapie par anti-TNF alpha ou anti-IL6 en 2^e ligne 	

* Elle constitue avec l'artérite à cellules géantes, le groupe des vascularites des artères de gros calibre. CRP : protéine C réactive ; IL6 : Interleukine 6 ; TDM : tomomodensitométrie; TNF : tumor necrosis factor.

Les 2 phénotypes de l'artérite à cellules géantes

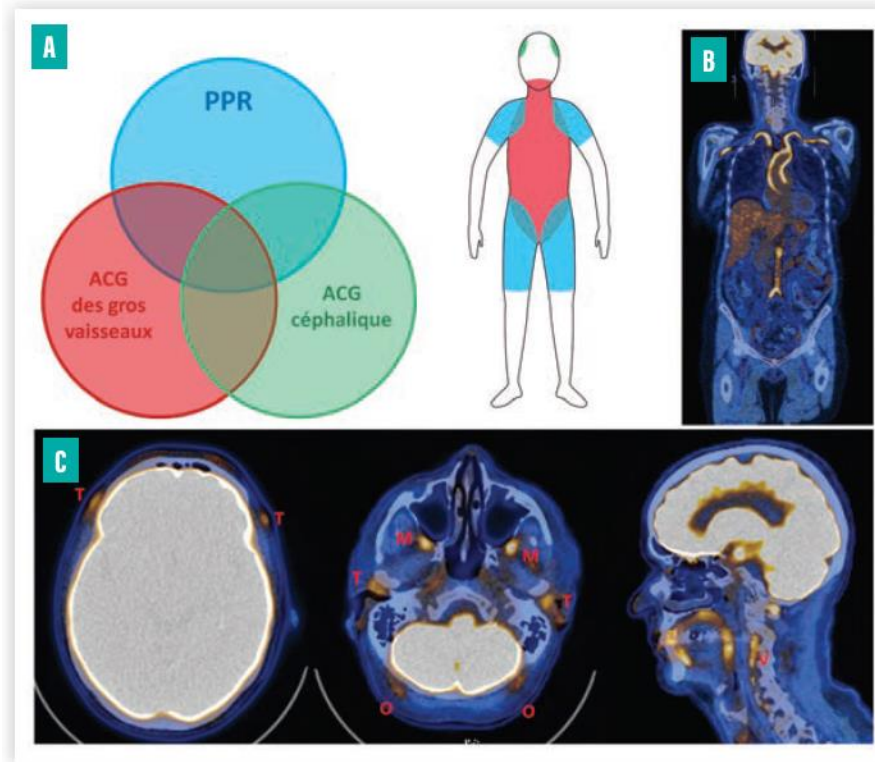


Figure 4. Phénotypes d'ACG et de PPR (d'après la réf. 12). Ces phénotypes peuvent s'associer (A). TEP-scan montrant un hypermétabolisme des gros vaisseaux (aorte et sous-clavière) au cours d'une ACG extracéphalique (B) et TEP-scan montrant un hypermétabolisme des artères céphaliques (artères temporales [T], occipitales [O], maxillaires [M] et vertébrales [V]) au cours d'une ACG céphalique (C). ACG : artérite à cellules géantes ; PPR : pseudopolyarthrite rhizomélique.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE L'ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

Critères ACR 1990 ¹	Critères ACR 2022 ²
Âge au diagnostic ≥ 50 ans	<i>Critère absolument nécessaire</i>
Céphalées inhabituelles	Âge au diagnostic ≥ 50 ans
Examen des artères temporales anormal : douleur ou diminution de la pulsatilité	<i>Critères cliniques additionnels</i>
VS ≥ 50 mm/h	Raideur matinale dans les épaules/cou
Anomalies de la biopsie de l'artère temporale : vascularite granulomateuse	Perte de vision brutale
	Claudication de mâchoire ou langue
	Céphalées temporales récentes
	Hyperesthésie du cuir chevelu
	Examen des artères temporales anormal : absence ou diminution de la pulsatilité, sensibilité ou induration des artères temporales
	<i>Critères biologiques, histologiques et d'imagerie</i>
	VS ≥ 50 mm/h ou CRP ≥ 10 mg/L avant l'initiation du traitement
	Biopsie de l'artère temporale positive ou signe du halo en échographie-Doppler des artères temporales
	Atteinte axillaire bilatérale (sténose, occlusion ou anévrisme, ou signe du halo en échographie-Doppler)
	Hypermétabolisme diffus de l'aorte au TEP-scan
Un score ≥ 3 points a une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 91,2 % pour classer la vascularite comme une ACG	Un score ≥ 6 points a une sensibilité de 87 % et une spécificité de 94,8 % pour classer la vascularite comme une ACG

Tableau. Ces critères sont beaucoup moins performants pour classer les ACG avec atteinte exclusive des gros vaisseaux non céphaliques (sensibilité de 37 % pour les critères de 1990 et 55,7 % pour ceux de 2022). ACG : artérite à cellules géantes ; ACR : *American College of Rheumatology* ; CRP : protéine-C réactive ; TEP : tomographie à émission de positons ; VS : vitesse de sédimentation.

TABLEAU 3

Principales manifestations cliniques présentes au diagnostic d'artérite à cellules géantes, et fréquence estimée

Manifestation clinique	Fréquence
Signes céphaliques	80 %
■ Céphalées	80 %
■ Anomalies de l'artère temporale	40 %
■ Hyperesthésie du cuir chevelu	30 %
■ Claudication massétérine	30 %
■ Nécrose du scalp	< 5 %
■ Nécrose de langue	< 5 %
Atteinte oculaire	30 %
■ BAV	20 %
■ Amaurose transitoire	15 %
■ Amaurose définitive	10 %
⇒ par NOIAA	90 %
⇒ par OACR	10 %
■ Diplopie	< 10 %
PPR	40 %
Signes généraux	90 %
■ Asthénie	90 %
■ Anorexie	30 %
■ Amaigrissement	50 %
■ Fièvre	30 %
Atteinte symptomatique d'artère de gros calibre	< 10 %
■ Claudication membre supérieur	< 10 %
■ AOMI	< 5 %
■ Ischémie distale	< 5 %
■ AVC/AIT	< 5 %
■ SCA/IDM	< 5 %
Toux /gêne pharyngée	10 %

AIT : accident ischémique transitoire ; AOMI : artériopathie obstructive des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; BAV : baisse de l'acuité visuelle ; IDM : infarctus du myocarde ; NOIAA : neuropathie optique ischémique antérieure ; OACR : occlusion de l'artère centrale de la rétine ; SCA : syndrome coronarien aigu

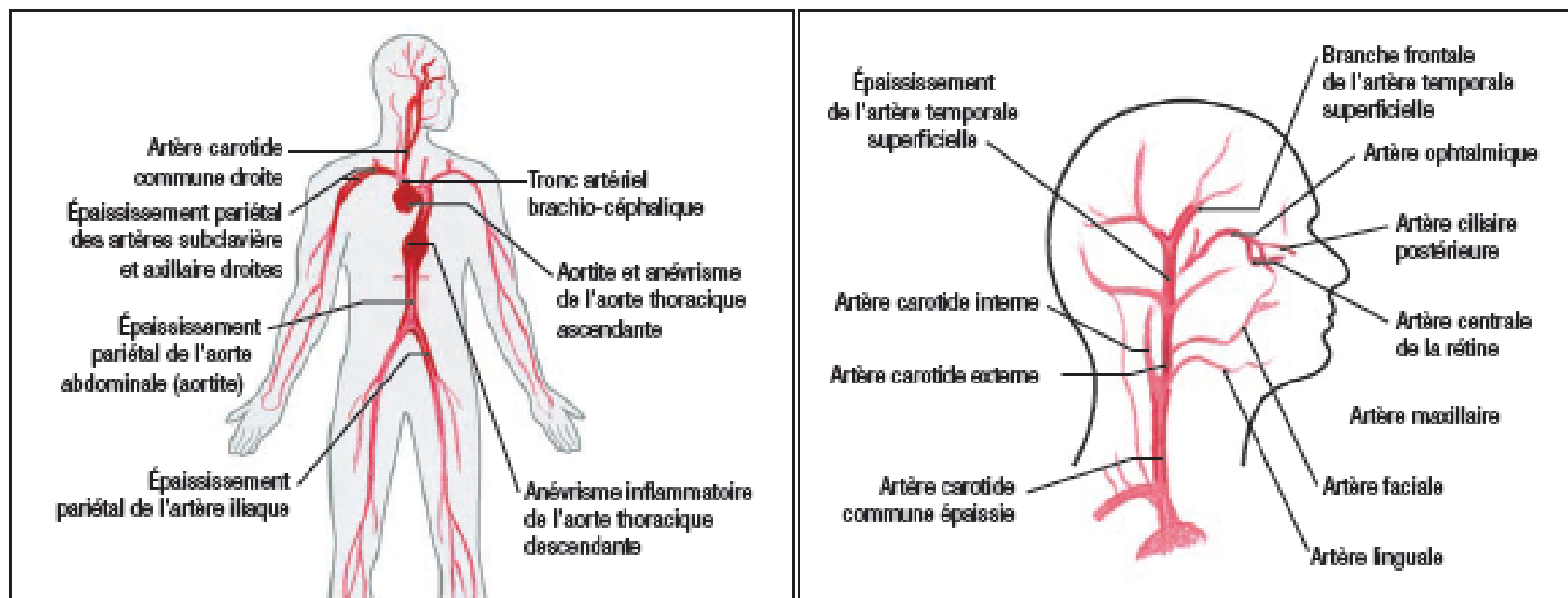


FIGURE 2 Schéma de quelques exemples d'atteintes inflammatoires vasculaires dans l'artérite à cellules géantes, extra-céphaliques et céphaliques. Une NOIAA, volontiers inaugurale, peut survenir en lien avec l'atteinte de l'artère ciliaire postérieure, issue de la carotide interne. Les lésions anévrismales, notamment sur l'aorte thoracique ascendante, sont des complications plutôt tardives de la maladie.

TABLEAU 5

Biopsie d'artère temporale (BAT) et écho-Doppler des artères temporales pour le diagnostic d'artérite à cellules géantes

Procédure diagnostique	Avantage	Inconvénient
Biopsie d'artère temporale	<ul style="list-style-type: none">■ Gold standard■ Positive dans 50-70 % des cas■ Permet un diagnostic de certitude■ Peut identifier une vascularite nécrosante■ Geste simple*■ Excellente spécificité	<ul style="list-style-type: none">■ Geste invasif■ Exploration de 2 cm d'une seule artère temporale**■ Parfois négative■ Manque de sensibilité■ Résultat disponible en 48 heures
Écho-Doppler des artères temporales	<ul style="list-style-type: none">■ Non invasif■ Exploration bilatérale■ Exploration d'autres artères■ Résultat immédiatement disponible■ Bonne spécificité (mais inférieure à celle de la biopsie de l'artère temporale)■ Bonne reproductibilité	<ul style="list-style-type: none">■ Opérateur-dépendant■ Courbe d'apprentissage (longue)■ Peut se négativer sous corticothérapie■ Manque de sensibilité***

* S'il est souvent réalisé en bloc opératoire par un collègue chirurgien (stomatologue, ophtalmologue), ce geste peut être réalisé par tout médecin, interniste ou rhumatologue, qui souhaite acquérir cette compétence. La BAT peut alors être réalisée dans une salle de biopsie.

** La réalisation d'une BAT bilatérale est possible, soit d'emblée, soit dans un deuxième temps quand une première BAT est revenue négative.

*** La sensibilité s'améliore avec l'augmentation du nombre d'artères évaluées (occipitales, sous-clavières, axillaires, carotides).

TABLEAU 4

Points importants à connaître concernant la pseudo-polyarthrite rhizomélique

I Critères de classification ACR/EULAR 2012		
Trois critères obligatoires : âge \geq 50 ans +++ ; douleur bilatérale des épaules ; VS et/ou CRP anormales		
ET \geq 4 points (sans échographie) OU \geq 5 points (avec échographie)		
■ Raideur matinale > 45 min	2	2
■ Douleur ou limitation de la hanche	1	1
■ Absence de facteur rhumatoïde et anti-CCP	2	2
■ Absence d'atteinte périphérique	1	1
■ À l'échographie : au moins une épaule avec bursite sous acromio-deltôïdienne, ténosynovite de la longue portion du biceps, synovite gléno-humérale et au moins une <u>hanche avec synovite et/ou bursite trochantérienne</u>	NA	1
■ À l'échographie : 2 épaules avec bursite sous acromio-deltôïdienne, ténosynovite de la longue portion du biceps, synovite gléno-humérale	NA	1
II Principales caractéristiques		
Rhumatisme inflammatoire des ceintures, réveils nocturnes, douleurs et raideurs scapulaires +++, racines des bras, des cuisses Signes généraux, asthénie, amaigrissement, fièvre : 50 % Autres signes musculo-squelettiques associés, synovite périphérique (30 %), arthrite poignets/genoux (25 %), polyarthrite œdémateuse (10 %)		
Syndrome inflammatoire		
Association : à une ACG (20 % des cas) ; plus rarement à une néoplasie		
Traitement : ■ Prednisone 12,5-25 mg/j, décroissance progressive, durée totale autour de 15 mois ■ Rechutes fréquentes (20-50 %), conduisant à : ⇒ reprendre la corticothérapie ⇒ discuter un traitement d'épargne cortisonique ⇒ rechercher des arguments pour une ACG (recherche d'artérite inflammatoire par imagerie vasculaire)		

ACG : artérite à cellules géantes ; CCP : peptides cycliques citrullinés ; CRP : protéine C réactive ; VS : vitesse de sédimentation.

Traitement : corticothérapie

- Forme non compliquée :
prednisone 0,7 mg/kg/j po en une seule prise le matin.
- Forme compliquée (atteinte oculaire, atteinte symptomatique des artères de gros calibre):
prednisone 1 mg/kg/j
- jusqu'à la normalisation de la CRP, soit 10 à 15 jours généralement.
- ensuite réduction progressive, pour arriver à 50 % de la dose initiale à 4-6 semaines de l'initiation.
- Puis décroissance progressive

Objectifs de décroissance de la prednisone

- 15-20 mg à 3 mois
- 7,5-10 mg à 6 mois
- 5 mg à 12 mois
- Sevrage entre 15 et 24 mois

Les auto-anticorps

- Pas indispensable au diagnostic de maladie auto-immune (MAI) mais élément important
- = anticorps synthétisés contre les auto-antigènes (antigènes du soi : acides nucléiques et protéines)
- À interpréter dans un contexte clinico-biologique évocateur d'une MAI
- pas spécifique d'une maladie auto-immune
- Les auto-AC ne sont pas pathognomiques de MAI: infections, néoplasies, médicaments ...
- Peuvent précéder l'expression de la MAI

Les 2 types

- Spécifiques d'organe
- Non-spécifiques d'organes : AAN, ANCA, APL

Principales maladies auto-immunes spécifiques d'organes (liste non exhaustive)

Affections spécifiques d'organes	Auto-anticorps spécifiques d'organes	Organe / manifestations
MALADIES DIGESTIVES ET HÉPATOBIILAIRES		
Maladie de Biermer	■ Anticellules pariétales gastriques ■ Antifacteur intrinsèque	■ Carence en B12, anémie ou pancytopénie
Maladie cœliaque	■ Antitransglutaminase ■ Antigliadine	■ Diarrhée, vomissements, perte de poids, carences en vitamines
Cirrhose biliaire primitive	■ Antimitochondries M2	■ Cholestase
Hépatite auto-immune	■ Anti-LKM1 ■ Anti-actine	■ Cytolyse/cholestase
CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES		
Purpura thrombopénique immunologique	■ Antiplaquettes (MAIPA /Dixon)	■ Thrombopénie périphérique
Anémie hémolytique auto-immune	■ Anti-globules rouges (Coombs)	■ Anémie régénérative
PEMPHIGÛÏDE BULLEUSE	■ Anti-membrane basale cutanée	■ Atteinte cutanée
MALADIES ENDOCRINIENNES		
Maladie d'Addison	■ Antisurrénales	■ Insuffisance surrénalienne
Diabète insulino-dépendant	■ Anti-îlots de Langerhans ■ Anti-GAD II	■ Diabète
Thyroïdite d'Hashimoto	■ Antithyroglobuline/antiTPO	■ Hypothyroïdie
Maladie de Basedow	■ Antirécepteur de la TSH	■ Hyperthyroïdie périphérique
MALADIES NEUROLOGIQUES		
Myasthénie	■ Antirécepteur de l'acétylcholine	
Polyradiculonévrite aiguë	■ Antiganglioside (MI, GD1a, GM2)	
Polyneuropathie chronique	■ Antiganglioside (GD1b, GD2, GD3, GT1b) ■ Antimyéline (MAG)	
Encéphalite limbique	■ Anti-Hu ■ Anti-NMDA	

Polyarthrite rhumatoïde

TABEAU

Sensibilité et spécificité du test anti-CCP2 dans la polyarthrite rhumatoïde

	Nombre de patients ou témoins (n)	Test anti-CCP2 positif (n)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Ensemble des polyarthrites rhumatoïdes	18 061	12 953	71,7	NA
Polyarthrite rhumatoïde précoce	4 589	2 827	61,6	NA
Polyarthrite rhumatoïde phase d'état	13 472	10 126	75,2	NA
Témoins	20 908	1 010	4,8	95,2
Rhumatisme inflammatoire hors polyarthrite rhumatoïde	15 971	960	6,0	94,0
Sujets sains	4 937	50	1,0	99,0

CCP : cyclic citrullinated peptides ; NA : non applicable.

Anticorps anti-nucléaires (AAN)

- Méthodes :
 - immunofluorescence indirecte (IFI) : très sensible mais peu spécifique (criblage):
 - peut avoir différents aspects: homogène, moucheté ou nucléolaire
 - aspect homogène : typiquement associé à la présence d'anticorps anti-ADN (évocateur d'un LED)
 - aspect moucheté: présence d'auto-anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ECT) présents dans plusieurs maladies auto-immunes
 - Le seuil de positivité pour les anticorps antinucléaires habituellement retenu correspond à un titre supérieur à 1/160
 - enzyme linked immunosorbent assay (ELISA): détermine le type précis d'auto-AC (test quantitatif)

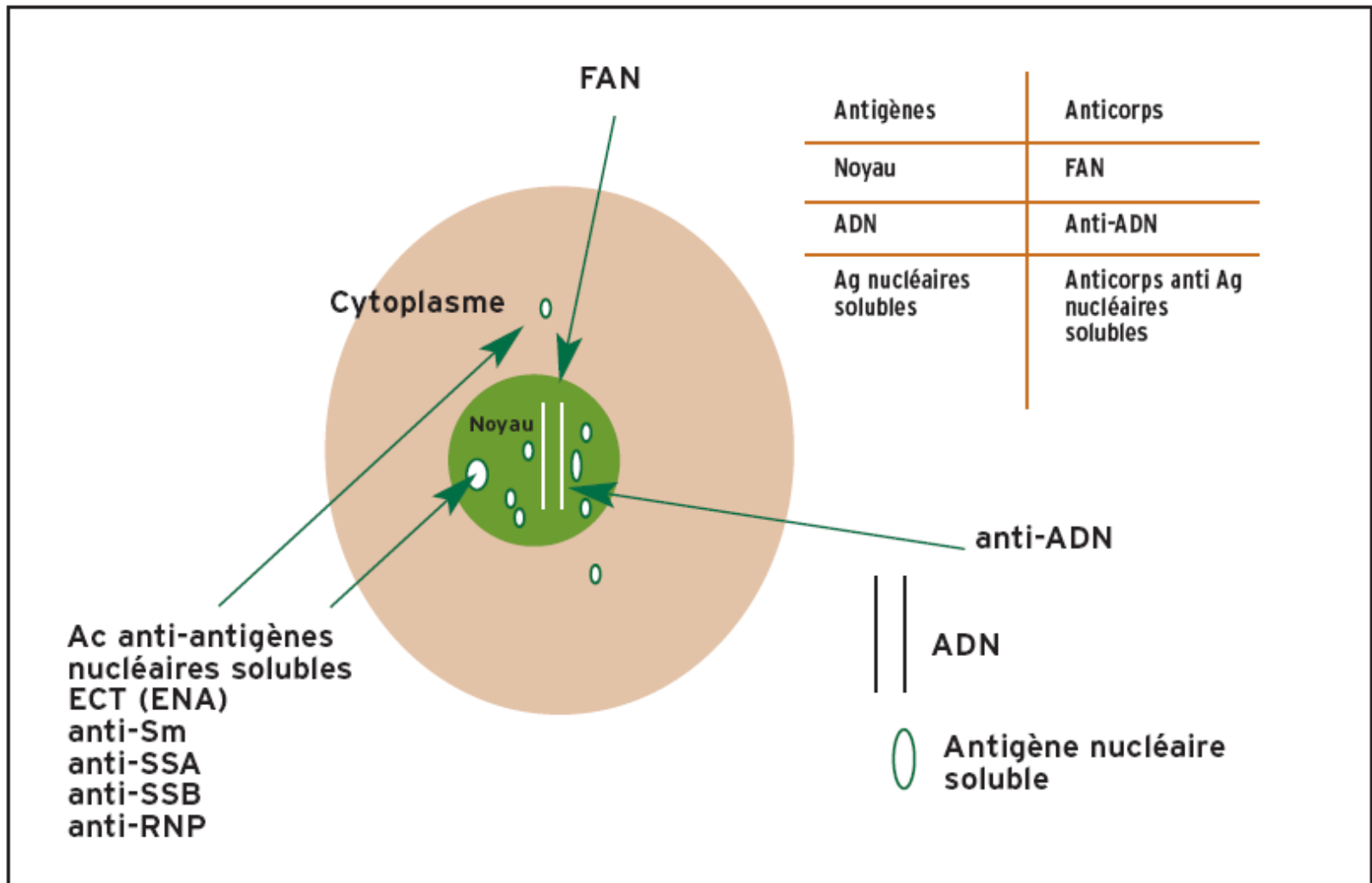


Figure 4 Anticorps détectés dans le lupus et cibles antigéniques.

Anomalies immunologiques au cours du lupus

Différents anticorps anti-antigènes nucléaires solubles au cours du lupus

- Anti-Sm : lupus (pathognomique)
- Anti-SSA : lupus, risque BAV néonatal, lupus cutané subaigu, Sjögren
- Anti-SSB : Sjögren, lupus
- Anti-RNP : Sharp ou connectivite mixte

Anomalies immunologiques au cours du lupus

- FAN + isolés
- FAN + anti-DNA +
- FAN + anti-DNA + anti-Sm +
- FAN + anti-DNA + anti-SSA +
- FAN - anti-DNA - anti-SSA + (2 % des lupus)

	SENSIBILITÉ (présent dans le lupus)	SPÉCIFICITÉ (absent dans d'autres pathologies)
FAN	+++ 98 % lupus	- 56 % Sjögren 44 % PR 50 % MNI 10 % normaux
Anti-DNA	++ 75 % lupus	++ 7 % Sjögren 0 % normaux
Anti-Sm	+ 30 % lupus	+++ 0 % Sjögren 0 % normaux

Pathologies pouvant être associées à la présence d'anticorps antinucléaires

Pathologie	Anticorps antinucléaires
Infections virales	<ul style="list-style-type: none"> ■ VIH ■ VHC ■ Parvovirus B19 ■ Mononucléose infectieuse
Cancers	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lymphomes ■ Leucémie lymphoïde chronique ■ maladie de Waldenström ■ Leucémies aiguës ■ Cancers ■ Syndrome myéloprolifératif
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> ■ bêtabloquants ■ Isoniazide ■ Procaïnamide ■ Interféron ■ Antagonistes TNFα ■ Minocycline
Sujets sains	<ul style="list-style-type: none"> ■ Âge > 60 ans
Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Connectivite mixte (SHARP) ■ Syndrome Gougerot-Sjögren ■ Myosites inflammatoires ■ Sclérodermie ■ Lupus érythémateux systémique ■ Vascularites systémiques
Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Thyroïdites auto-immunes ■ Myasthénie ■ Cirrhose biliaire primitive ■ Hépatites auto-immunes ■ Sclérose en plaques

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC : virus de l'hépatite C.

Anticorps antiphospholipides (APL)

Plusieurs techniques complémentaires:

- sérologie syphilitique : **TPHA-VDRL**, avec un VDRL positif et un TPHA négatif (fausse sérologie syphilitique positive)
- test fonctionnel, à la recherche d'un anticoagulant circulatoire (antiprothrombinase) : **temps de céphaline activée (TCA)** allongé et absence de correction de cet allongement par l'adjonction de plasma témoin
- **anticorps anticardiolipines** (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL, ou $> 99^{\text{e}}$ percentile) (ELISA)
- **anticorps anti- $\beta 2$ GP1** (IgG et/ou IgM) présents à un titre $>$ au $99^{\text{ème}}$ percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle (ELISA)

Circonstances justifiant la recherche des anticorps antiphospholipides

- Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes
- Thromboses de siège inhabituel (veine cave, sus-hépatique, autre)
- Thrombose artérielle si âge < 45 ans
- Thrombose veineuse si âge < 45 ans
- Avortements spontanés précoces ≥ 3
- Mort fœtale (> 10 SA [semaines d'aménorrhée])
- Prééclampsie ou éclampsie < 34 SA
- Livedo racemosa
- Thrombopénie inexpliquée
- TPHA négatif-VDRL positif
- Lupus érythémateux systémique

Anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA)

- dirigés contre des antigènes localisés dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- Méthodes :
 - IFI : test de criblage: 2 aspects en fluorescence
 - cytoplasmique (c-ANCA)
 - périnucléaire (p-ANCA)
 - ELISA:
 - c-ANCA: anticorps antiprotéinase 3 (anti-PR3)
 - p-ANCA : anticorps antimyéloperoxydase (anti-MPO).

Circonstances justifiant la recherche des anticorps anticytoplasme des polynucléaires

- Altération inexplicquée de l'état général
- Purpura vasculaire (infiltré)
- Nécrose cutanée
- Gangrène ou ulcère digital
- Asthme sévère et/ou tardif
- Myalgies
- Arthralgies inexplicquées d'horaire inflammatoire
- Mono- ou polyneuropathie
- Syndrome pneumorénal
- Hématurie et/ou protéinurie
- Syndrome inflammatoire inexplicqué

Éléments de diagnostic différentiel entre maladie de Wegener, polyangéite microscopique et périartérite noueuse.

	MALADIE DE WEGENER	POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE	PÉRIARTÉRITE NOUEUSE
■ Atteinte ORL	Oui (75 à 95 %)	Rare (2 à 25 %), non spécifique et sans destruction	Rare, totalement non spécifique et non destructrice
■ Nodules pulmonaires	Oui (38 à 67 % des patients, excavés une fois sur 2)	Non	Pas d'atteinte pulmonaire
■ Hémorragie alvéolaire	Possible (8 à 13 %)	Fréquente (12 à 30 %)	Pas d'atteinte pulmonaire
■ Glomérulonéphrite extra-capillaire	Fréquente (60 à 85 %)	Très fréquente (80 à 100 %)	Pas de glomérulopathie
■ Atteinte réno-vasculaire avec hypertension artérielle, infarctus rénaux, microanévrismes	Non	Non	Oui
■ Neuropathie périphérique	Fréquente (11 à 68 %)	Relativement fréquente (10 à 58 %)	Très fréquente (50-80 %)
■ Spécificité des ANCA	c-ANCA anti-PR3 90 % des formes systémiques et 50 à 60 % des formes localisées ; p-ANCA anti-MPO 5 à 10 % des formes systémiques et localisées	c-ANCA anti-PR3 15 à 20 % p-ANCA anti-MPO 50 à 75 %	Pas d'ANCA (exceptionnel et devant faire discuter le diagnostic)
■ Vaisseaux atteints de façon prédominante	De petit calibre	De petit calibre	De moyen calibre (de façon prédominante)
■ Granulomes histologiques	Oui	Non	Non (exceptionnellement décrit)
■ Rechutes	Très fréquentes (50 % à 3 ans du diagnostic)	Relativement fréquentes (30 % à 3 ans du diagnostic)	Peu fréquentes (25 % à 6 ans du diagnostic ; 11 % si liée au virus de l'hépatite B).

Tableau 4 MPO : myéloperoxydase ; PR3 : protéinase 3 ; ANCA : autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Différentes classes des médicaments utilisés pour le traitement des maladies auto-immunes

Type	Caractéristique	Voie d'administration et posologie	Précaution d'utilisation	Principaux effets secondaires
IMMUNOSUPPRESSEURS CONVENTIONNELS				
Méthotrexate (Novatrex, Imeth, Metoject)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antimétabolite ■ Inhibe la prolifération lymphocytaire T 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PO/SC/IM ■ 0,3 mg/kg/semaine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Contraception efficace ■ Supplémentation en acide folique ■ Surveillance du bilan hépatique et NFS 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agranulocytose ■ Hématotoxicité ■ Pneumopathie d'hypersensibilité
Azathioprine (Imurel)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antimétabolite (synthèse des purines) ■ Inhibe la prolifération lymphocytaire T 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PO ■ 2-3 mg/kg/j 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adaptation à l'activité TPMT ■ Peut être utilisé pendant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cytopénies ■ Pancréatite
Mycophénolate mofétil (Cellcept)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antimétabolite (synthèse des purines) ■ Inhibe la prolifération lymphocytaire T 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PO ■ 1-3 g/j 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Contraception 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Intolérance digestive ■ Neutropénie
Ciclosporine (Neoral)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Inhibiteur de calcineurine ■ Inhibe la prolifération lymphocytaire T 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Suivi de ciclosporinémie ■ Surveillance créatininémie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Néphrotoxicité ■ Hypertension artérielle
Cyclophosphamide (Endoxan)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alkylant 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PO/IV ■ 2-3 mg/kg/j ■ 0,5-0,7 g/m² toutes les 2-4 semaines (6 bolus) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Contraception ■ Hydratation et protection vésicale (Uromitexan) ■ Cryopréservation du sperme ■ Surveillance NFS 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neutropénie ■ Cystite hémorragique et tumeurs vésicales ■ Infertilité secondaire

IMMUNOMODULATEURS				
Hydroxychloroquine ou chloroquine (Plaquenil, Nivaquine)	–	<ul style="list-style-type: none"> ■ PO ■ 400 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Surveillance ophtalmologique ■ Peut être utilisé pendant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Toxidermie ■ Rétinopathie
Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes		<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 g/kg J1J2 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Perfusion lente ■ Hydratation ■ Peut être utilisé pendant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Insuffisance rénale aiguë ■ Thrombose
BIOTHÉRAPIES				
Infliximab (Remicade) Etanercept (Enbrel) Adalimumab (Humira)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antagonistes de TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3-5 mg/kg 6-8 semaines (IV) ■ 25-50 mg/semaine (SC) ■ 40 mg/15 j (SC) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vaccinations, prévention tuberculose) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infections ■ Réactivation tuberculose ■ Mélanome
Tocilizumab (Roactemra)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anti-IL-6 récepteur 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 4-8 mg/kg/mois (IV) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vaccinations, prévention tuberculose ■ Suivi dermatologique 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infections ■ Réactivation tuberculose ■ Mélanome
Anakinra (Kineret)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anti-IL-1 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 100 mg/j (SC) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vaccinations, prévention tuberculose ■ Suivi dermatologique 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infections ■ Réactivation tuberculose
Rituximab (Mabthera)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antagoniste de CD20 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 g J1-J15 (IV) ■ 375 mg/m²/semaine 4 semaines (IV) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vaccinations 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réactions d'hypersensibilité ■ Infections ■ Hypogammaglobulinémie

PO : *per os* ; SC : sous-cutané ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; TPMT : *Thiopurine Methyl-Transferase* ; NFS : numération formule sanguine.

Les granulomatoses

définies histologiquement par la présence de lésions inflammatoires cellulaires nodulaires subaiguës ou chroniques (granulomes épithélioïdes):

- Localisées : abord centré sur l'organe
- Systémiques

Les granulomatoses systémiques

- Infections : Tuberculose, mycobactérioses non tuberculeuses, histoplasmosse, maladie de Whipple
- Médicaments ou toxiques : béryllium, talc; BCG, Interféron, anti TNF α ...
- Satellites des affections malignes: tumeurs solides, hémopathies malignes
- Affections autoimmunes, vascularites et autres pathologies systémiques, MICI (maladie de Crohn)
- Déficits immunitaires et causes génétiques : déficit immunitaire commun variable, reconstitution immunitaire chez les patients infectés par le VIH)
- Sarcoidose

Granulomatoses cutanées

TABLEAU 1	Etiologies infectieuses les plus courantes des granulomatoses cutanées disséminées
------------------	---

EBV: Virus Epstein-Barr; CMV: cytomégalovirus.

Bactéries	Virus	Parasites	Champignons
Mycobactéries Tuberculose Mycobactéries atypiques Lèpre Autres Syphilis Listériose Salmonellose Donovanose Brucellose Pasteurellose Yersiniose Nocardiose Bartonellose Tularémie Whipple	VIH VHB, VHC EBV CMV	Bilharziose Toxocarose Toxoplasmose Leishmaniose	Candidose Aspergillose Cryptococcose Histoplasmosse

	TABLEAU 2	Principales étiologies des granulomatoses cutanées disséminées, non infectieuses¹⁵	
--	------------------	--	--

G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor.

Maladies inflammatoires systémiques

- Sarcoïdose
- Connectivites, lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde (granulomatose interstitielle diffuse avec arthrite)
- Colites inflammatoires, hépatites auto-immunes

Néoplasies

- Lymphomes:
 - cutanés: lymphomes T de type mycosis fongoïde (granulomateux)
 - systémiques: hodgkiniens, non hodgkiniens
- Syndromes myélodysplasiques
- Tumeurs solides: poumon, sein, col de l'utérus, prostate

Métaboliques

Diabète, dyslipidémie, dysthyroïdie

Toxiques

- Médicamenteux: antihypertenseurs, hypolipémiants...
- Immunothérapie et facteurs de croissance: interféron α , G-CSF, inhibiteurs du TNF α

Déficits immunitaires

- *Congénitaux*, déficit immunitaire commun variable ou sévère, syndrome de Wiskott-Aldrich, granulomatose cutanée chronique
- *Acquis*, iatrogènes

Idiopathique, diagnostic d'attente



DICV

Maladies très rares

- ✓ Fièvre d'origine génétique
 - Maladie périodique
 - TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndrome*)
 - Hyper IgD
 - Syndrome de Muckle et Wells
- ✓ Causes métaboliques (sphingolipidoses)

Maladies autoinflammatoires

Les syndromes auto-inflammatoires

Ces syndromes recouvrent un groupe de maladies héréditaires qui s'expriment le plus souvent dès l'enfance par des accès inflammatoires intermittents, mais sans régularité, associant de la fièvre à des douleurs abdominales ou à des signes cutanés ou articulaires. La fièvre méditerranéenne familiale est la plus fréquente de ces maladies.

Gilles Grateau*

globulinémie D ou *hyper-immunoglobulinemia D periodic fever syndrome* (HIDS, OMIM 260920) de transmission auto-

simple question nosologique mais une nécessité, car les traitements de ces affections sont différents. Le diagnos-

Caractéristiques des 4 syndromes auto-inflammatoires

	FMF	HyperIgD	TRAPS	Syndrome de Muckle-Wells FCAS/CINCA
Mode de transmission	Récessif	Récessif	Dominant	Dominant
Âge de début	Enfance/adolescence	Enfance	Variable	Enfance/néonatal
Durée de l'accès	1 à 4 jours	3 à 7 jours	Plus d'une semaine	Variable
Douleur abdominale	Très fréquente (péritonite)	Fréquente	Fréquente	Rare
Douleur thoracique	Pleurésie unilatérale	Inhabituelle	Fréquente	Rare
Signes cutanés	(< 5 %) pseudo-érysipèle des membres inférieurs	(> 90 %) polymorphes	Fréquents : pseudo-érysipèle n'épargnant pas les membres supérieurs, érythèmes divers	Urticaire/érythème
Atteinte articulaire	Mono-arthrite	Arthralgies	Myalgies	Arthrite/déformation
Autres signes	Péricardite, scrotite	Céphalées, adénopathies cervicales	Œdème orbitaire	Surdité, sensibilité au froid/retard mental, méningite/dysmorphie/papillite
Amylose	Oui	Oui	Oui	Oui
Traitement	Colchicine	Simvastatine, anti-TNF	Corticoïdes, anti-TNF	Corticoïdes, anti-IL1
Site chromosomique	16p13.3	12q24	12p13	1q44
Gène	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>CIAS1</i>
Protéine	Marénostrine/pyrine	Mévalonate-kinase	Récepteur du TNF (55 kD)	Cryopyrine

Tableau 1 FMF : fièvre méditerranéenne familiale; HyperIgD : hyperimmunoglobulinémie D; TRAPS : *tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome*; FCAS : *familial cold autoinflammatory syndrome*; CINCA : *chronic infantile neurological cutaneous and articular*; TNF : *tumour necrosis factor*; IL : interleukine.

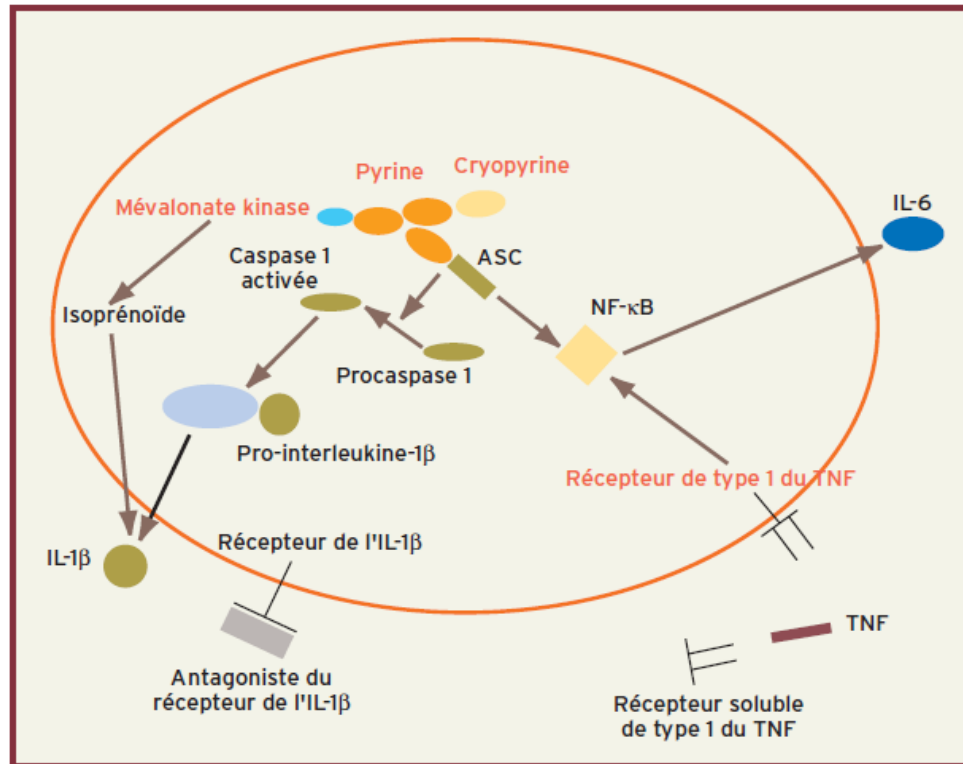


Figure 2 Les protéines dont les mutations causent les syndromes auto-inflammatoires sont différentes. La pyrine et la cryopyrine ont un domaine pyrine commun qui offre le même potentiel d'interaction. Toutefois, l'effet des mutations sur l'activation de l'interleukine-1 (IL-1) n'est prouvé que pour la cryopyrine. Il est probable que pour la pyrine, dont les mutations sont récessives, le mécanisme d'activation de l'inflammation est plus compliqué. Le déficit en mévalonate-kinase, par l'intermédiaire d'un déficit secondaire en isoprènes, rejoint la voie de l'interleukine 1. Les mutations du récepteur du TNF (*tumour necrosis factor*) activent l'inflammation par des mécanismes probablement multiples, par l'intermédiaire du facteur NF-κB.

Manifestations cliniques du syndrome périodique associé à la cryopyrine (d'après réf. 4,5)

	Syndrome familial auto-inflammatoire au froid	Syndrome Muckle-Wells	Syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire
Incidence/prévalence	1/10 ⁶ habitants	inconnue	100 cas décrits dans le monde
Âge de début	6 premiers mois	enfance	période néonatale ou petite enfance
Déclenchement des accès	exposition au froid	froid, stress, exercices	aucun connu
Fréquence des accès	variable selon environnement	souvent quotidiens	continue avec poussées
Longueur des accès	1 à 2 jours avec retour à la normale	1 à 2 jours avec des symptômes chroniques	évolution chronique avec des poussées
Troubles cutanés	pseudo-urticaire	pseudo-urticaire	pseudo-urticaire
Troubles articulaires	arthralgies	arthralgies, polyarthrite	polyarthrite et déformations articulaires
Troubles neurosensoriels	céphalées, conjonctivites	perte auditive, conjonctivite	surdité, œdème papillaire, convulsions, méningite aseptique, retard mental



Accédez à nos Services

Cherchez une maladie

OK

Inventaire, classification et encyclopédie des maladies rares, avec les gènes associés

Outil d'aide au diagnostic

Procédures d'urgence

Inventaire des médicaments orphelins

Répertoire des laboratoires médicaux fournissant des tests diagnostiques

Répertoire des centres experts

Répertoire des projets de recherche en cours, essais cliniques, registres et biobanques

Répertoire des associations et services aux patients

Répertoire de professionnels et institutions

Une newsletter, OrphaNews

Collection de rapports thématiques : les Cahiers d'Orphanet

Les Cahiers d'Orphanet

Liste des Maladies Rares

Prévalence des maladies rares

Registres de maladies en Europe

Listes des médicaments orphelins

Centres de référence/Centres de compétences

Aides et prestations sociales

Rapport d'Activité d'Orphanet

Études de satisfaction

Comptes-rendus des forums Internet

Contribuer à Orphanet

Enregistrez votre activité

Sponsoriser Orphanet 

Télécharger nos données

Orphadata


Newsletter

Lire la dernière newsletter

Lire les précédentes éditions

S'abonner à la newsletter

Autres documents

Recommandation du Conseil de l'Union Européenne sur les maladies rares 

État de l'Art des maladies rares

Plan national maladies rares français 2011-2014 

Autres sites sur les maladies rares

Maladies rares - Commission Européenne

EUCERD

European Medicines Agency

IRDIRC

Office of rare diseases research (US)

Événements

Tout voir

MAR
5

2nd International Congress on Research of Rare Diseases - RE(ACT)2014

5-8 March 2014, Bâle, Switzerland

Endocardite

Examen clinique

- Histoire de maladie cardiaque (valvulopathie, souffle cardiaque)
- Existence de sources potentielles de bactériémie (cathéters intravasculaires, drogues)
- Présence d'un souffle à l'auscultation cardiaque
- Signes d'emboles : FO, conjonctives, peau, doigts : pétéchies, nodules d'OSLER (nodules douloureux violacés à la pulpe des doigts et orteils), taches de ROTH (lésions hémorragiques rétiniennes), lésions de JANEWAY (lésions maculaires érythémateuses aux paumes des mains ou aux plantes des pieds)
- Greffes et infarctus septiques : cf complications

TABLEAU 1. QUAND ÉVOQUER UN DIAGNOSTIC D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE ?

Terrain évocateur d'endocardite infectieuse

Patient atteint d'une cardiopathie à risque (**v. tableau 3**)

Patient ayant des comorbidités (dialyse, diabète, immunodépression...)

Patient porteur de matériel de stimulation intracardiaque (pacemaker, défibrillateur)

Patient toxicomane

Patient âgé

Tableaux cliniques évocateurs d'endocardite infectieuse

Fièvre, frissons, perte d'appétit, amaigrissement

Nouveau souffle cardiaque ou majoration d'un souffle préexistant +/- signes d'insuffisance cardiaque dans un contexte fébrile

Complications emboliques fébriles (accident vasculaire cérébral fébrile, épisodes fébriles avec manifestations respiratoires chez un patient porteur de matériel de stimulation intracardiaque ou chez un toxicomane)

RECOMMANDATIONS DE PROPHYLAXIE CHEZ LES PATIENTS AVEC DES PATHOLOGIES CARDIAQUES DEVANT AVOIR DES PROCÉDURES BUCCO-DENTAIRES À RISQUE ACCRU D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

	Classe	Niveau de preuve
Les mesures de prévention générales sont recommandées chez les sujets à risques élevé et intermédiaire d'endocardite infectieuse	I	C
L'antibioprophylaxie est recommandée chez les patients ayant un antécédent d'endocardite infectieuse	I	B
L'antibioprophylaxie est recommandée chez les patients avec des valves prothétiques implantées chirurgicalement ou avec un matériel prothétique utilisé pour une réparation valvulaire	I	C
L'antibioprophylaxie est recommandée chez les patients avec des valves prothétiques aortiques ou pulmonaires implantées par cathéter	I	C
L'antibioprophylaxie est recommandée chez les patients ayant une cardiopathie congénitale cyanogène non traitée et les patients traités chirurgicalement ou par cathéter avec des shunts postopératoires, des tubes ou d'autres prothèses. Après correction chirurgicale, en l'absence de fuite ou de prothèse valvulaire, l'antibioprophylaxie est recommandée seulement dans les six mois suivant la procédure	I	C
L'antibioprophylaxie est recommandée chez les patients ayant des dispositifs d'assistance ventriculaire	I	C
L'antibioprophylaxie doit être considérée chez les patients ayant eu une plastie mitrale ou tricuspide par cathéter	IIa	C
L'antibioprophylaxie peut être considérée chez les patients ayant eu une transplantation cardiaque	IIb	C
L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée chez les autres patients à faible risque d'endocardite infectieuse	III	C

Tableau 2. Recommandations 2023 de la Société européenne de cardiologie.¹⁴

Examens complémentaires

- **Microbiologie**
 - Hémocultures : au minimum de 3.
 - Germes les plus fréquents et impliqués dans l'endocardite : Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Enterococcus sp.
 - Tous les germes peuvent cependant être impliqués.
 - En cas de culture négative : penser à Coxiella burnetii (fièvre Q), Tropheryma Whipplei (maladie de WHIPPLE), brucellose, mycoplasmoses, chlamydie, histoplasmoses, légionellose, bartonellose ou à un microorganisme HACEK (Haemophilus aphrophilus actinobacillus, Actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae).
- **Laboratoire**
 - Syndrome inflammatoire (VS, CRP)
 - Anémie normochrome normocytaire
 - Hyperleucocytose
 - Hypergammaglobulinémie, présence de cryoglobuline, complexes immuns circulants, FR élevé.
 - EMU : hématurie, protéinurie, pyurie.
- **ECG**
 - Ischémie, infarctus : embolies coronaires ?
 - Troubles de conduction : extension locale de l'infection ?
- **RX thorax**
 - Embolies pulmonaires septiques : infiltrats focaux multiples avec éventuellement excavation centrale.
 - Calcification valvulaire cardiaque (rare).
- **Echocardiographie** (transthoracique ou transœsophagienne)
On recherchera :
 - Végétations sur les valves (ou ailleurs)
 - Dysfonction valvulaire et répercussions hémodynamiques
 - Shunts, abcèsValeur prédictive négative de l'ETO chez le sujet sans antécédents cardiaques : près de 100%.

Critères diagnostiques des recommandations 2023 (ESC)

Critères majeurs

1. Hémocultures positives

a. Deux hémocultures distinctes positives à des germes typiques :

- Streptocoques oraux, *Streptococcus gallolyticus*, groupe HACEK, *S. aureus*, *E. faecalis*

b. Hémocultures positives persistantes au même micro-organisme :

- \geq deux hémocultures positives à 12 heures d'intervalle

- trois ou une majorité \geq 4 hémocultures (avec premier et dernier échantillon à \geq 1 heure d'intervalle)

c. une hémoculture positive à *Coxiella burnetii* ou Ac IgG > 1:800

2. Imagerie positive

Lésions valvulaires, périvalvulaires ou périprothétiques, lésions anatomiques ou métaboliques de matériel étranger détectées par une de ces techniques d'imagerie :

- échographie transthoracique et transœsophagienne

- scanner cardiaque

- TEP-scanner au ^{18}F -FDG

- scintigraphie aux leucocytes marqués

Critères mineurs

1. Facteurs de risque

2. Fièvre > 38 °C

3. Disséminations emboliques vasculaires (même asymptomatiques) :
embolies systémiques ou pulmonaires, spondylodiscite, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne ou conjonctivale, lésions de Janeway

4. Phénomènes immunologiques : nodules d'Osler, facteur rhumatoïde, taches de Roth, glomérulonéphrite

5. Évidence microbiologique :

- hémoculture positive sans un des critères positifs ci-dessus
- sérologie en faveur d'une infection avec un organisme concordant avec une EI

Classification de l'endocardite infectieuse (à l'admission et pendant le suivi)

El certaine :

- 2 critères majeurs
- 1 critère majeur et au moins 3 critères mineurs
- 5 critères mineurs

El possible :

- 1 critère majeur et 1 ou 2 critères mineurs
- 3 ou 4 critères mineurs

El exclue :

- aucun critère pour une El certaine ou possible avec ou sans diagnostic alternatif

Tableau. D'après réf. 4.

Ac : anticorps ; El : endocardite infectieuse ; ESC : *European Society of Cardiology* ; HACEK : *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* ; IgG : immunoglobine G ; TEP-scanner : tomographie par émission de positons.

TABLEAU 5. ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE EN FONCTION DU CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DEVANT UNE ENDOCARDITE INFECTIEUSE, DANS L'ATTENTE DU RÉSULTAT DES HÉMOCULTURES

Situation clinique et épidémiologique	Micro-organisme à considérer
Utilisation de drogue intraveineuse	<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylocoques à coagulase négative Streptocoques bêta-hémolytiques Champignons et levures Endocardite plurimicrobienne
Matériel endovasculaire	<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylocoques à coagulase négative Champignons et levures Bacilles à Gram négatif aérobies
Anomalies génito-urinaires, en particulier infectieuses, incluant manipulations instrumentales, accouchement, avortement	Streptocoques du groupe B Entérocoques <i>Listeria monocytogenes</i>
Dermatose chronique, en particulier surinfectée	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques bêta-hémolytiques
Mauvais état dentaire et geste dentaire invasif	Streptocoques oraux <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> Bactéries du groupe HACCEK

Alcoolisme, cirrhose du foie	<i>Bartonella</i> <i>Aeromonas</i> <i>Listeria</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques bêta-hémolytiques
Brûlure	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacilles à Gram négatif aérobies Levures
Diabète	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptocoques bêta-hémolytiques
Prothèse valvulaire implantée depuis moins de 1 an	Staphylocoques à coagulase négative <i>Staphylococcus aureus</i> Bacilles à Gram négatif aérobies Levures <i>Legionella</i> <i>Corynebacterium</i>
Prothèse valvulaire implantée depuis plus de 1 an	Staphylocoques à coagulase négative <i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques oraux Entérocoques Champignons et levures <i>Corynebacterium</i>
Contact avec chat ou chien	<i>Bartonella henselae</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Capnocytophaga</i> >>>

TABEAU 5. ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE EN FONCTION DU CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DEVANT UNE ENDOCARDITE INFECTIEUSE, DANS L'ATTENTE DU RÉSULTAT DES HÉMOCULTURES

Situation clinique et épidémiologique	Micro-organisme à considérer
Contact avec cas du bétail malade ou du lait contaminé	<i>Brucella</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Erysipelothrix</i>
Mauvaise hygiène corporelle, pouls de corps	<i>Bartonella quintana</i>
Infection par le VIH	<i>Salmonella</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Endocardite associée à pneumonie ou méningite	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Endocardite chez un transplanté d'organes solides	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Candida</i>
Lésions coliques	Streptocoques du groupe D Entérocoques <i>Clostridium septicum</i>

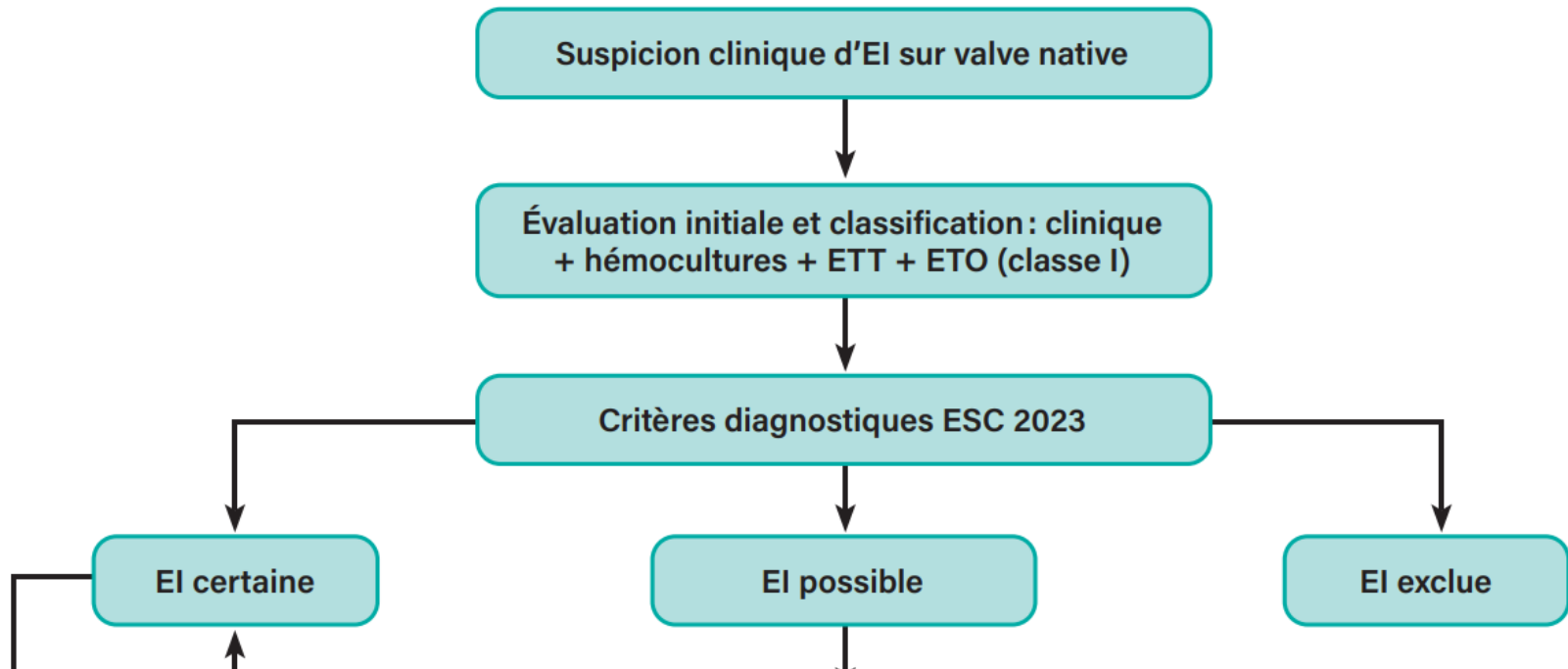
VIH : virus de l'immunodéficience humaine. Adapté des recommandations de l'AHA 2015, réf. 2.

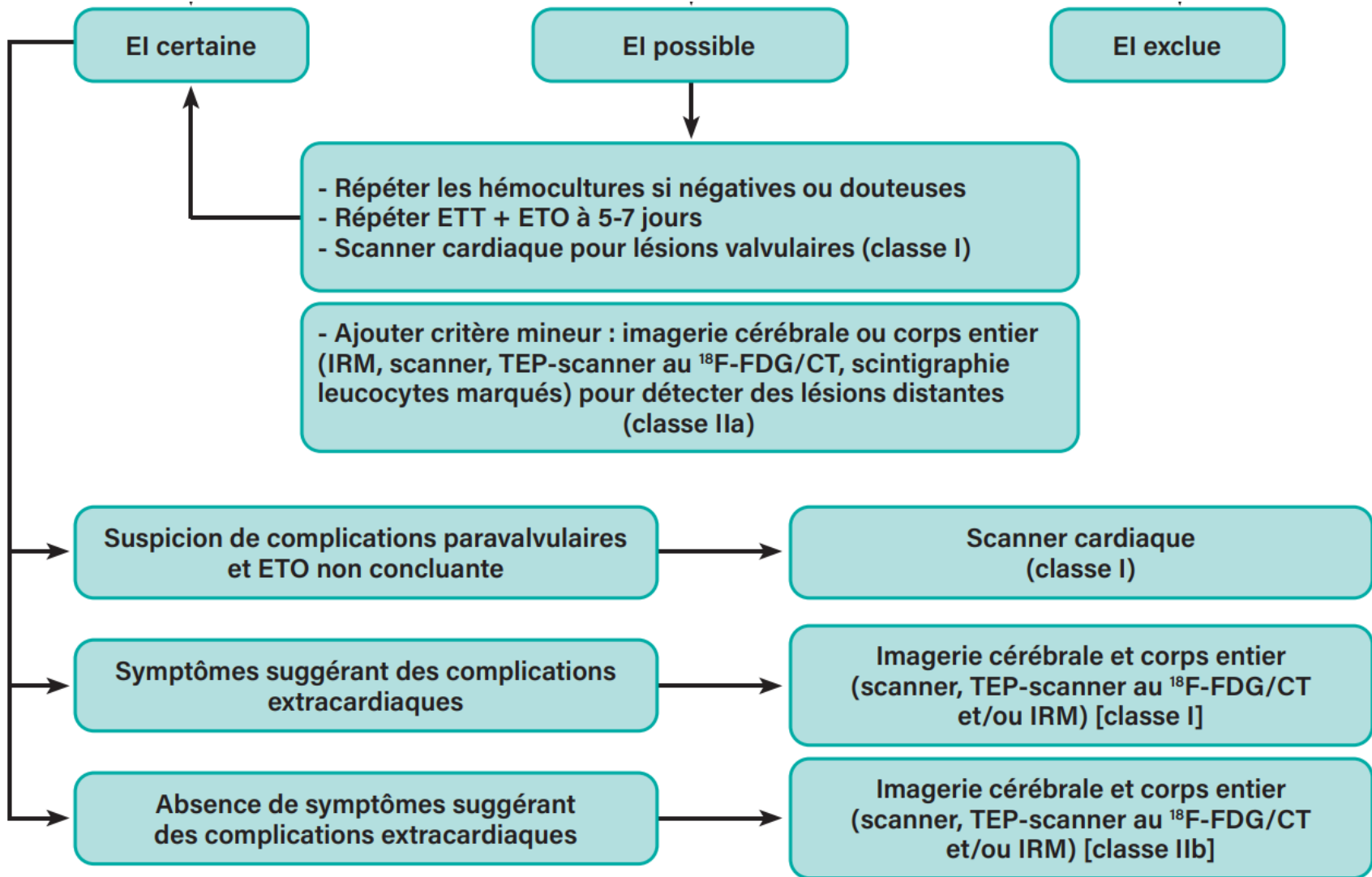
Complications

Par 4 *grands mécanismes* physiopathologiques : embolique (infarctus), extension locale infectieuse, métastase septique, immun

1. Cardiaques
 - Décompensation cardiaque : par insuffisance valvulaire, par embole coronarien (IDM)
 - Abscès para-valvulaires : troubles de conduction
 - Rarement : péricardite, fistule intracardiaque, dissection valve aortique.
2. Neurologiques
 - Encéphalopathie aiguë
 - Méningo-encéphalite
 - Méningite purulente ou aseptique
 - AVC embolique
 - Hémorragie cérébrale (rupture anévrisme mycotique)
 - Abscès cérébraux
 - Convulsions
3. Embolies
 - Cérébrales (AVC)
 - Cécité
 - Gangrène des extrémités
 - Infarctus rénal ou splénique (douleur)
 - Pulmonaires (hypoxémie)
4. Anévrismes mycotiques : risque hémorragique (au niveau cérébral ou systémique)
5. Rénales
 - Infarctus rénal
 - Glomérulonéphrite (par dépôt de complexes immuns)
6. Abscès métastatiques : reins, rate, cerveau, tissus mous (psoas)
7. Ostéo-articulaires
 - Ostéomyélite vertébrale (douleur)
 - Arthrite septique aiguë (mono ou oligo)

Stratégie diagnostique





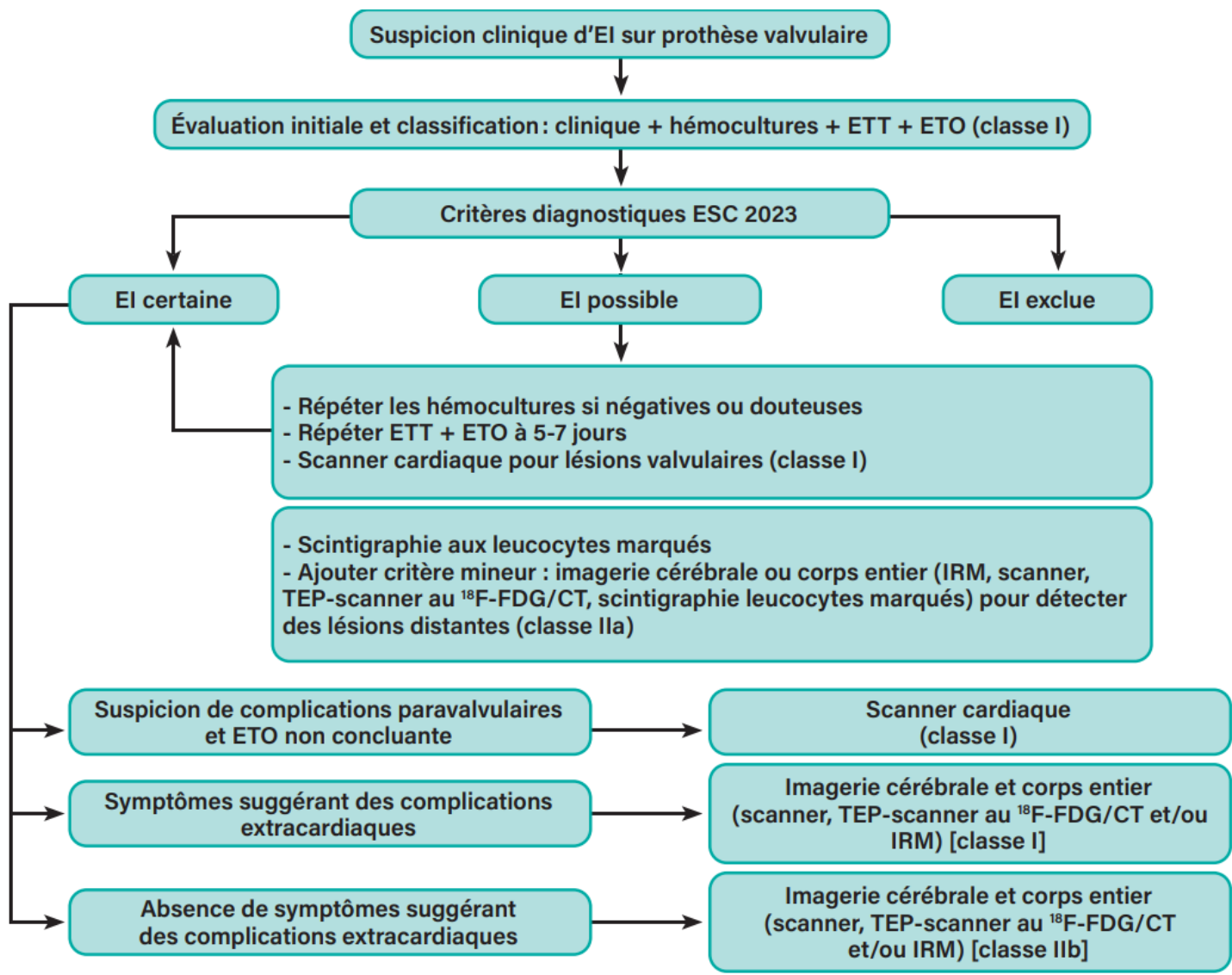


Figure 4. Algorithme diagnostique de l'endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire selon les recommandations de l'ESC 2023.
 D'après la réf. 4.
 EI : endocardite infectieuse ; ESC : *European Society of Cardiology* ; ETT : échographie transthoracique ; ETO : échographie transoesophagienne ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

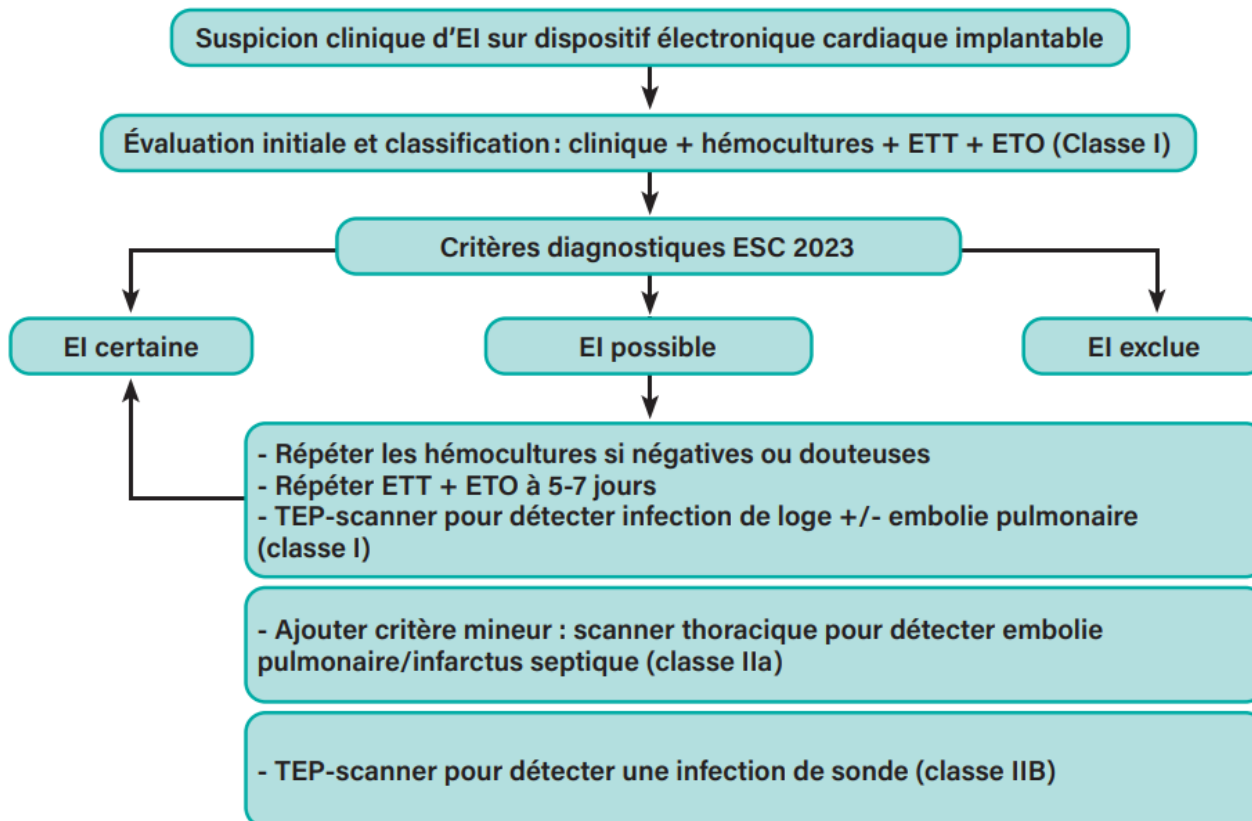


Figure 5. Algorithme diagnostique de l'endocardite infectieuse sur dispositif électronique cardiaque implantable selon les recommandations de l'ESC 2023.

D'après la réf. 4.

EI : endocardite infectieuse ;

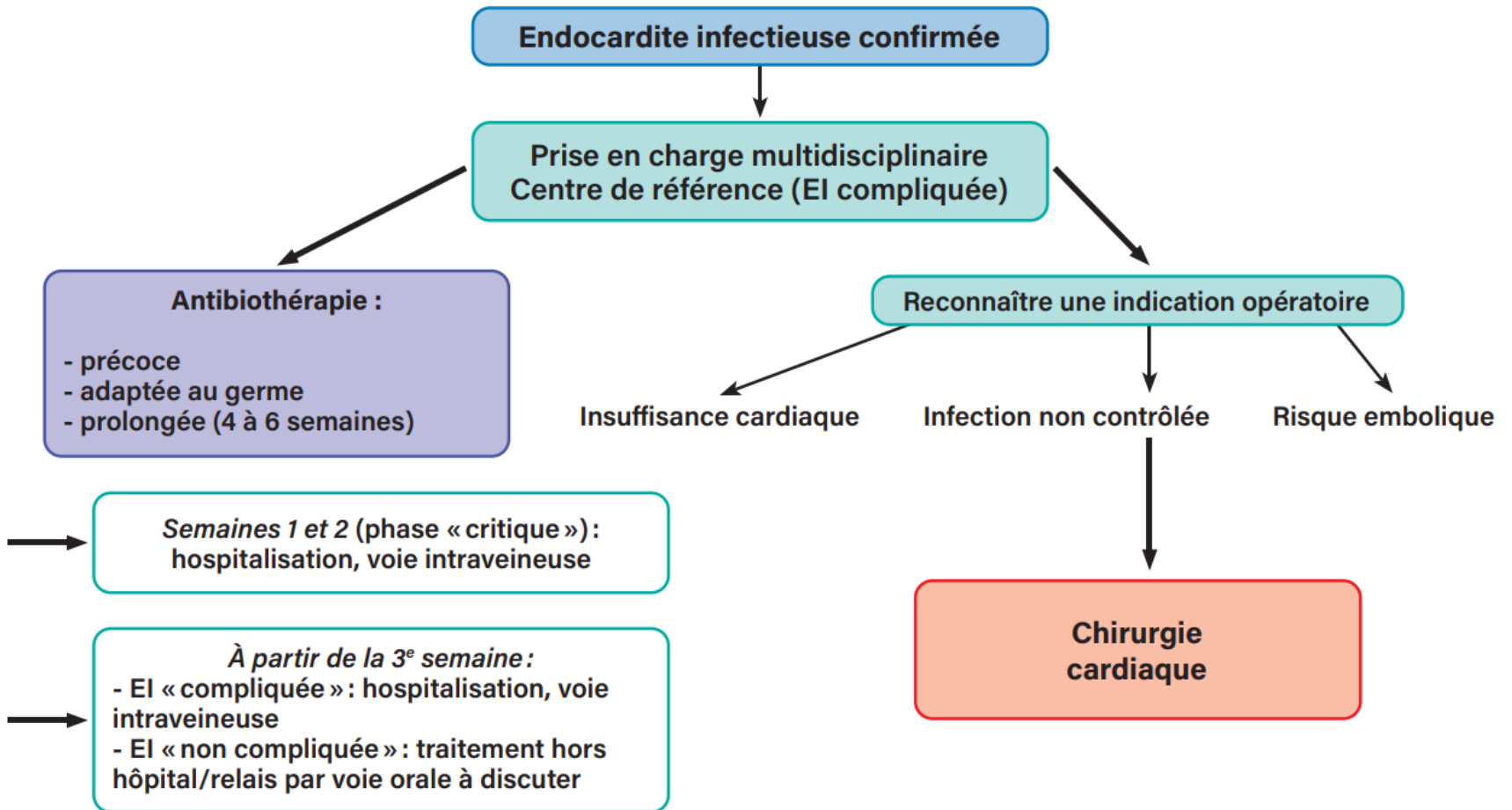
ESC : *European Society of Cardiology* ;

ETT : échographie transthoracique ;

ETO : échographie transœsophagienne ;

TEP-scanner : tomographie par émission de positons.

Traitement



ANTIBIOTHÉRAPIE RECOMMANDÉE (CLASSE I) CONTRE LES PRINCIPAUX GERMES RESPONSABLES D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Type de valve	Antibiotique	Dose	Durée
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline			
Native	cloxacilline	12 g/j IV	4 à 6 semaines
	ou céfazoline (<i>notamment en cas d'allergie aux bêtalactamines</i>)	6 g/j IV	4 à 6 semaines
Prothétique	cloxacilline	12 g/j IV	≥ 6 semaines
	ou céfazoline (<i>notamment en cas d'allergie aux bêtalactamines</i>)	6 g/j IV	≥ 6 semaines
	+ rifampicine + gentamicine	900 mg/j IV ou PO 3 mg/kg/j IV	≥ 6 semaines 2 semaines
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline			
Native	vancomycine	30-60 mg/kg/j IV	4 à 6 semaines
Prothétique	vancomycine	30-60 mg/kg/j IV	≥ 6 semaines
	+ rifampicine + gentamicine	900-1 200 mg/j IV ou PO 3 mg/kg/j IV	≥ 6 semaines 2 semaines

Streptocoques oraux et digestifs sensibles à la pénicilline			
Native	pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone	12-18 millions U/j IV 100-200 mg/kg/j IV 2 g/j IV ou IM	4 semaines 4 semaines 4 semaines
	<i>Allergie à la pénicilline : vancomycine</i>	30 mg/kg/j	4 semaines
Native (non compliqué)	pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone	12-18 millions U/j IV 100-200 mg/kg/j IV 2 g/j IV ou IM	2 semaines 2 semaines 2 semaines
	+ gentamicine	3 mg/kg/j IV	2 semaines
Prothétique	pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone	12-18 millions U/j IV 100-200mg/kg/j IV 2 g/j IV ou IM	6 semaines 6 semaines 6 semaines
	<i>Allergie à la pénicilline : vancomycine</i>	30 mg/kg/j	6 semaines
Streptocoques oraux et digestifs résistants à la pénicilline			
Native	pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone	12-18 millions U/j IV 100-200 mg/kg/j IV 2 g/j IV ou IM	4 semaines 4 semaines 4 semaines
	<i>Allergie à la pénicilline : vancomycine</i> + gentamicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j IV	4 semaines 2 semaines
Prothétique	pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone	12-18 millions U/j IV 100-200 mg/kg/j IV 2 g/j IV ou IM	6 semaines 6 semaines 6 semaines
	<i>Allergie à la pénicilline : vancomycine</i> + gentamicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j IV	6 semaines 2 semaines

Tableau 1. D'après les recommandations de l'European Society of Cardiology 2023.¹

ANTIBIOTHÉRAPIE RECOMMANDÉE (CLASSE I) CONTRE LES PRINCIPAUX GERMES RESPONSABLES D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (SUITE)

Type de valve	Antibiotique	Dose	Durée
<i>Enterococcus spp.</i>			
<i>Sensibles aux bêtalactamines et aminoglycosides</i>			
Native	amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg/j IV 3 mg/kg/j IV	6 semaines 2 semaines
	ou ampicilline (ou amoxicilline) + ceftriaxone	200 mg/kg/j IV 4 g/j IV ou IM	6 semaines 6 semaines
Prothétique	amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg/j IV 3 mg/kg/j IV	6 semaines 6 semaines
	ou ampicilline (ou amoxicilline) + ceftriaxone	200 mg/kg/j IV 4 g/j IV ou IM	6 semaines 6 semaines
<i>Haut niveau de résistance aux aminoglycosides</i>			
Native ou prothétique	ampicilline (ou amoxicilline) + ceftriaxone	200 mg/kg/j IV 4 g/j IV ou IM	6 semaines 6 semaines
<i>Résistance aux bêtalactamines (E. faecium)</i>			
Native ou prothétique	vancomycine + gentamicine	30 mg/kg/j IV 3 mg/kg/j IV	6 semaines 6 semaines

Tableau 1 (suite). D'après les recommandations de l'European Society of Cardiology 2023.¹

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE OU EN CAS D'HÉMOCULTURES NÉGATIVES

Antibiotique	Dose
Infection communautaire sur valve native ou infection tardive sur prothèse (> 12 mois)	
ampicilline	12 g/j IV
+ cloxacilline ou ceftriaxone	12 g/j IV 4 g/j IV ou IM
+ gentamicine	3 mg/kg/j IV
Allergie aux pénicillines : vancomycine ou céfazoline	30-60 mg/kg/j IV 6 g/j IV
+ gentamicine	3 mg/kg/j IV
Infections précoces (< 12 mois) sur prothèse ou infection liée aux soins nosocomiale ou non nosocomiale	
vancomycine ou daptomycine	30 mg/kg/j IV 10 mg/kg/j IV
+ gentamicine + rifampicine	3 mg/kg/j IV 900-1 200 mg/j IV ou PO

Tableau 2. D'après les recommandations de l'*European Society of Cardiology* 2023.¹

INDICATIONS CHIRURGICALES DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES DU CŒUR GAUCHE

Indication chirurgicale	Délai de prise en charge
Insuffisance cardiaque	
El aortique ou mitrale avec régurgitation valvulaire sévère, obstruction valvulaire ou fistule responsable d'œdème pulmonaire réfractaire ou choc cardiogénique	Dans les 24 heures
El aortique ou mitrale avec régurgitation valvulaire sévère ou obstruction valvulaire responsable de symptômes d'insuffisance cardiaque ou en cas de signes échographiques de mauvaise tolérance hémodynamique	Quelques jours
Infection non contrôlée	
Infection localement non contrôlée (abcès, faux anévrisme, fistule, augmentation de la taille des végétations)	Quelques jours
Infection fongique ou par organisme multirésistant	Quelques jours/électif
Persistance de la positivité des hémocultures malgré un traitement antibiotique adapté et le contrôle des foyers infectieux secondaires	Quelques jours
El sur prothèse à <i>Staphylococcus</i> ou bactérie à Gram négatif non HACEK	Quelques jours/électif
Prévention des embolies	
El mitrale ou aortique avec végétation persistante de plus de 10 mm après au moins un épisode embolique malgré un traitement antibiotique adapté	Quelques jours
El mitrale ou aortique avec végétation de plus de 10 mm et régurgitation ou sténose valvulaire sévère avec risque opératoire bas	Quelques jours
El mitrale ou aortique avec végétation de plus de 10 mm en l'absence d'autre indication opératoire si le risque chirurgical est bas (la chirurgie peut être considérée)	Quelques jours

Tableau 3. El : endocardite infectieuse ; HACEK : *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.