**Chapitre 6 : Maladies immuno-pathologique**

**Partie I : les pathologies inflammatoires chronique**

**Introduction :**

• Les maladies inflammatoires chroniques de l’intestin (MICI), dont les causes ne sont pas connues, résultent de l’inflammation chronique, intermittente ou continue, d’une partie du tube digestif. Elles comportent classiquement la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn .

•La pathogénèse des MICI n’est que partiellement connue à ce jour. Des facteurs génétiques et environnementaux tels qu’une modification de la flore bactérienne intraluminale et une perméabilité intestinale accrue jouent un rôle dans la dérégulation de l’immunité intestinale, avec pour effet des lésions gastro-intestinales.

* **La maladie de Crohn** et la recto-colite hémorragique sont deux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ayant de nombreuses similitudes épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. La principale différence se situe au niveau de la localisation des lésions, **la rectocolite hémorragique (RCH)** se limitant au côlon tandis que la maladie de Crohn (MC) peut atteindre l’ensemble du tube digestif, de la bouche à l’anus.

**1- Maladie de crohn**

La maladie de crohn est une maladie inflammatoire intestinale, d’étiologie inconnue, qui fait partie avec la RCH ainsi que les Colites indéterminées(CI) des maladies cryptogénétiques de l’intestin(MICI)

Caractérisée par:

Elle peut débuter à tout Age, son pic de fréquence est entre 20-30 ans

Peut atteindre tous les segments du tube digestif

signes digestifs+/- manifestations extra digestives avec fréquence des lésions ano-perineales

Evolue par poussées/Remissions

Réponse souvent insuffisante au traitement médical

Fréquence des gestes chirurgicaux avec tendance à la récidive post-opératoire

**2- Pathogénie :**

Inconnue, probablement multifactorielle mettant en jeu plusieurs facteurs

**-Facteurs génétiques :** il s’agit d’une prédisposition génétique à la maladie plusieurs arguments : Existence de formes familiales de Mc identification de gènes de susceptibilité en particulier NOD2 ET CARD15

**-Facteur d’environnement** : Infectieux ou non infectieux

tabac=effet délétère contrairement à ce qui est observé au cours de la RCH ; Il favorise le développement de la MC et aggrave son évolution

Facteurs alimentaires : consommation importante de viandes, de glucides raffinés ou la réduction de celle des fibres alimentaires

l’amélioration des conditions d’hygiène dans l’enfance pourrait intervenir dans l’augmentation de l’incidence des MICI en réduisant l’exposition aux infections et ses conséquences sur le système immunitaire

**-Facteur Immunologiques** : Activation du système immunitaire local par un ou plusieurs stimuli non encore identifiés

**3- Etude clinique**

Type de description : Maladie de crohn ileo-colique droite non compliquée

**3-1-Signes fonctionnels :**

1) Diarrhée : faite de selles fécales parfois hydriques, diurne et nocturne, rarement hemorragiques

2) Douleurs abdominales : évoluant par crise,siègent dans l’hypochondre ou dans la fosse iliaque droite

le syndrome de Koenig:douleur tres intense et ballonnement abdominal post-prandial cèdant brutalement lors d’une debacle de gaz etde selles signe l’existence d’une stenose incomplete sur un segment digestif

3) Les nausées sont fréquentes,les vomissements accompagnent les crises douloureuses

4) des emissions glairo-sanglantes peuvent accompagner les selles, les rectorragies massives sont rares

5) L’atteinte ano-perineale: révélatrice de la maladie dans 1/3 des cas (ulcérations et fissures anales, fistules, abcès ou encore des sténoses anales)

**3-2-Signes généraux**

-Fièvre: dans les poussées sévères et en cas de complication

-Pouls, TA: normaux dans les poussées minimes ou modérées

**3-3-Signes physiques**

Examen de l’abdomen : Normal+/-sensibilité de la FID

Marge anale : Lésions anales évocatrices

Recherche des manifestations extradigestives…

**3-4-Manifestations articulaires :** les plus fréquentes des manifestations extra-digestives des MICI

- Rhumatisme axial : Spondylarthrite ankylosante ou sacro iliite

-Arthropathies peripheriques: oligoarticulaires touchant les grosses articulations (genoux,chevilles,poignets)

**3-5- Manifestations cutanées et muqueuses**

**- Aphtose buccale**

**- Erythème noueux** : éruption douloureuse

nodules erythemato-violacés prédominant sur les faces d'extension des bras et des jambes

Pyoderma gangrenosum : réalise des ulcérations creusantes indolores, à bords épais, à centre nécrotique et infectés, siégeant volontiers au niveau des extrémités inferieurs



**3-6-Manifestations ophtalmologiques**

-l'Uvéite :c'est la manifestation ophtalmologiquela plus frequente ,peut menacer la vue (oeil rouge )



-Autres : keratites,épisclerites et sclerites

**3-7-Manifestations hepatobiliaires**

Stéatose,hépatite auto-immune

Plus spécifiquement la cholangite sclérosante primitive: CSP

**4- Etude Paraclinique**

**4-1) Examens appréciant le retentissement**:

-Hémogramme: -Normal

-Anémie(carentielle/inflammatoire)+/- hyperleucocytose discrète avec polynucléose neutrophile

-Syndrome inflammatoire:(augmentation de la VS/CRP,alfa2glob à l’EPP…)

-Hypoalbumunémie: Baisse proportionnelle à la sévérité de la poussée et de la maladie

-Troubles hydroéléctrolytiques (Na+K+Ca++,…): Dans les formes sévères

-Sérologie CMV et VIH.

-Examen des selles :

Bactériologie: dans un but de diagnostic différentiel ,Recherche de toxine de costridium

Parasitologie : recherche surinfection amibienne intestinale.

**4-2)Examens à visée diagnostique:**

* l’examen endoscopique:

-L’ileo-coloscopie totale et la Fibroscopie oesogastroduodénale (et parfois l’enteroscopie) ont une place importante dans le diagnostic

* Lésions endoscopiques caractéristiques de la maladie :

1) caractère discontinu des lésions avec intervalle de muqueuse saine

2) Les lésions évocatrices de la maladie de crohn sont :

- l’erytheme en bande ou en plage

-ulcérations de formes et de tailles variables, peuvent être superficielles ou profondes

Ulcérations aphtoides : petites lésions punctiformes avec un fond blanc entouré d’un halo rouge au sein d’une muqueuse endoscopiquement normale

— les sténoses, souvent ulcérées

— les fistules, se prolongeant dans le méso, la paroi ou un viscère voisin. 

MC : ulcération aphtoide



MC :Aspect endoscopique

**5-diagnostic**

**5-1-Diagnostic positif :**

Se fait sur un faisceau d’arguments :

-Clinique, radiologique, endoscopique et histologique

-Aucun signe considéré isolement n’est pathognomonique

**5-2-Diagnostic différentiel**

Distinction entre MC et RCH : souvent facile en se basant sur les éléments différentiels indiqués ci-dessous

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **RCH** | | **MC** |
| **Topographie** | ❚ rectum et côlon | ❚ iléon, côlon, anus |
| **Atteinte rectale** | ❚ constante | ❚ inconstante |
| **Atteinte anale** | ❚ jamais | ❚ possible |
| **Distribution des lésions** | ❚ continue  ❚ homogène  ❚ superficielle | ❚ souvent discontinue  ❚ souvent hétérogène  ❚ souvent transpariétale |
| **Sténoses** | ❚ non | ❚ possibles |
| **Fissures et fistules** | ❚ non | ❚ possibles |
| **Granulomes tuberculoïdes** | ❚ très exceptionnels | ❚ 1 fois sur 3 |
| **Fissure** | superficielle | Profonde |

**6. Principes du traitement de la MC**

✓ L’arrêt du tabac est un objectif majeur (réduction de moitié des risques de rechute et de recours à la chirurgie).

✓ Le régime sans fibres est réservé aux périodes de poussées.

✓ Le traitement médical repose sur les mêmes médicaments que dans la RCH (corticoïdes et salicylés), auxquels il faut ajouter les immunosuppresseurs

— le métronidazole et la ciprofloxacine aident à traiter la surinfection des lésions ano-périnéales .

— les anticorps anti-TNF α : de nouveaux médicaments bloquant les effets pro-inflammatoires du facteur de nécrose tumorale

✓ La chirurgie est indiquée en cas de complication ou de résistance au traitement médical. Elle consiste le plus souvent en une résection des lésions aussi limitée que possible et anastomose.

La survenue de récidives postopératoires est fréquente (50 à 70 %), notamment chez le fumeur.

**Partie 2 : les maladies auto-immun et auto-inflammatoire.**

1. **Polyarthrite rhumatoïde**

**I-1-Défénition :**

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie rhumatismale inflammatoire auto-immune la plus fréquente. C’est un rhumatisme acromélique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression est polymorphe, pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires. La PR constitue une véritable maladie systémique dont les manifestations viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle débute habituellement autour de cinquante ans, mais elle peut survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans.

La PR est trois fois plus fréquente chez la femme avant soixante ans, mais ce déséquilibre du sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge.

**I-2- Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde**

La PR est une maladie multifactorielle, de cause inconnue, impliquant des facteurs génétiques (polymorphismes de nombreux gènes tels HLA-DRB1, PTPN22, STAT4…) et des facteurs environnementaux (tabagisme, microbiote buccal, microbiote intestinal…), contribuant à une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée, se traduisant par la production d'autoanticorps au premier rang desquels le facteur rhumatoïde (FR) et les autoanticorps antiprotéines citrullinées (ACPA), ainsi que par une réaction inflammatoire concernant en premier lieu la membrane synoviale, dénommée synovite, à l'origine des destructions articulaires, associant des érosions osseuses et un pincement de l'interligne articulaire signant la chondrolyse.

1. **Phase d’initiation**

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Le premier événement pourrait être une réponse inflammatoire « non spécifique» en réponse à un stimulus encore non identifié, avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines proinflammatoires comme l'IL1, le TNF-α et l'IL6. Les peptides antigéniques qui déclencheraient spécifiquement la PR demeurent inconnus. On tend actuellement à incriminer des autoantigènes situés dans l’articulation (collagène de type 2, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus.

1. **Phase de recrutement et inflammation**

Le processus inflammatoire est donc initié par les macrophages. Ceux-ci contribuent ensuite au recrutement non spécifique des LT et polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation, par le TNF-α, de l'expression des molécules d’adhésion sur les cellules endothéliales.

Les macrophages interagissent in situ avec les LT en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d’histocompatibilité (CMH). Cette activation est ensuite amplifiée par les LT CD4+, responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue de cytokines et de molécules effectrices, amplifiant l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires.

1. **Rôle des cytokines**

Les cytokines proinflammatoires jouent un rôle pathogénique clef sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l’articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action proinflammatoire, comme le TNF-α, l'IL1 et l’IL6, présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l’IL10, l’IL4, l’IL13

Les récepteurs solubles du TNF-α et l'antagoniste du récepteur de l’interleukine 1 (IL1-RA), qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l’action des premières. Des cytokines favorisant l’angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également trouvées dans la membrane synoviale : TGF-β (Transforming Growth Factor beta), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et FGF1 et 2 (Fibroblast Growth Factors 1 and 2). Cette angiogénèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles sanguins. Ces cytokines et leurs récepteurs sont des cibles thérapeutiques particulièrement importantes.

1. **Rôle des lymphocytes B**

Des lymphocytes B (LB) sont activés localement par les LT CD4+. Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines polyclonales et du facteur rhumatoïde (FR). Ceux-ci participent au mécanisme lésionnel de la PR. Ils interviennent dans les lésions de vascularites par l’intermédiaire de dépôts de complexes immuns FR-IgG sur les parois vasculaires. Les FR à la surface des lymphocytes B présentent de façon efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T.

1. **Rôle des polynucléaires neutrophiles**

L'augmentation anormale du nombre des polynucléaires neutrophiles (PN) dans le liquide synovial des sujets atteints de PR, serait due à un exsudat, lui-même favorisé par la production locale de facteurs chimiotactiques, produits de l'activation du complément et de l'activation cellulaire locale. En réponse à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et chémokines, les PN infiltrés dans la synoviale produisent des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation, dont les métabolites de l'acide arachidonique, qui renforceraient les phénomènes inflammatoires.

1. **Angiogenèse – Pannus**

Les lésions observées initialement sont dues à une atteinte microvasculaire et à un infiltrat périvasculaire par des cellules myéloïdes, puis des lymphocytes. L'atteinte vasculaire, segmentaire ou focale, inclut des microthromboses et une néovascularisation. On note également une hyperplasie des cellules synoviales. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou « pannus », tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

1. **Phase de réparation**

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF-β.

**I-3- Diagnostic positif de la polyarthrite rhumatoïde débutante**

Le diagnostic de PR débutante repose sur les données issues de **l'examen clinique et d'examens biologiques et radiographiques,** complétés par un examen échographique en cas de doute sur l'existence d'une ou plusieurs synovites.

1. **Signes cliniques :** Dans 70 à 80 % des cas, le tableau est celui d'une polyarthrite acromélique, bilatérale et globalement symétrique, sans manifestations extra-articulaires ou systémiques (polyarthrite «nue »), évoluant sur un mode chronique (> 6 semaines), caractérisée par des douleurs articulaires inflammatoires (réveil en fin de nuit et raideur matinale > 30 minutes), le plus souvent localisées aux poignets, aux articulations métacarpo-phalangiennes et aux articulations interphalangiennes proximales, mais aussi aux chevilles et aux articulations métatarsophalangiennes.

* Les articulations douloureuses spontanément sont le plus souvent sensibles à la pression (en particulier lors de la compression latérale des articulations métacarpophalangiennes ou métatarsophalangiennes, appelée "test de compression"), parfois associées à un gonflement articulaire (indiquant la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement de liquide intra-articulaire), souvent responsable d'une limitation de la mobilité articulaire.
* Il n'existe habituellement pas de rougeur cutanée majeure en regard des articulations douloureuses et/ou gonflées au cours de la PR, contrairement à ce qui est observé au cours du rhumatisme psoriasique, des Arthrites septiques ou des arthrites microcristallines. Les épaules, les coudes, les hanches et les genoux peuvent être concernés par les douleurs et les gonflements articulaires.

**I-3. Signes biologiques**

**B.1. Syndrome inflammatoire biologique**

Il existe une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou de la CRP chez la majorité des patients, cependant la présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la PR et son absence n'élimine pas le diagnostic.

L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose ou une anémie inflammatoire légère à modérée, s'intégrant dans le cadre de l'inflammation chronique.

**B.2. Recherche de facteur rhumatoïde**

Le FR est une immunoglobuline le plus souvent de classe IgM, ayant une activité anticorps dirigée contre des immunoglobulines animales ou humaines de classe IgG. Les tests historiques de détection des FR étaient basés sur le pouvoir agglutinant des IgM, vis-à-vis de globules rouges de mouton sensibilisés par un sérum de lapin antiglobules rouges de mouton (réaction de Waaler-Rose) ou vis-à-vis de particules de polystyrène recouvertes d'IgG humaines (test au latex).

Ces tests historiques ont été remplacés par de nouvelles techniques ayant une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité : néphélométrie laser ou test ELISA, avec des résultats quantifiés en unités internationales et un seuil de positivité établi et validé en fonction du test utilisé.

**B.3. Analyse du liquide synovial**

La ponction articulaire d'une moyenne ou d'une grosse articulation est réalisée chaque fois que possible. Elle permet une analyse cytologique, bactériologique et une recherche de cristaux. Au cours de la PR, le liquide synovial est inflammatoire, riche en cellules, avec une majorité de polynucléaires neutrophiles non altérés, stérile, sans cristaux.

1. **Signes d'imagerie**

Les radiographies standard à demander systématiquement dans le cadre d'une PR débutante sont celles des mains et des poignets de face et des pieds de face et de trois-quarts. Elles sont complétées par des clichés comparatifs des autres articulations inflammatoires de face et de profil. Elles sont le plus souvent normales dans la PR débutante et servent d'examen de référence. Elles peuvent montrer de façon précoce des lésions structurales à type d'érosions osseuses ou des pincements des interlignes articulaires, notamment sur les carpes, les articulations métacarpo-phalangiennes et les articulations interphalangiennes proximales des doigts et les articulations métatarsophalangiennes, en particulier en regard des têtes des 5e métatarsiens (signe de Brown).

**II-La maladie de Behçet**

**II-1. Définition :**

La maladie de Behçet est une vascularite des vaisseaux de tous calibres, touchant les territoires artériels et veineux. Elle est caractérisée par une évolution rémittente et associant principalement : une aphtose buccale et génitale, une uvéite, des manifestations cutanées et articulaires Plus rarement, elle peut être responsable de manifestations vasculaires (artérielle ou veineuse), neurologiques ou digestives.

**II.2 pathogenie**

Plusieurs facteurs semblent incriminés:

**– génétiques :** forte association entre les allèles human leukocyte antigen (HLA) B51/B5 et la MB

**– Immunologiques:** hypothèse d’une réponse inflammatoire importante en rapport avec un déséquilibre entre lymphocytes T régulateurs (Ltreg) et lymphocytes pro-inflammatoires (Th1 et Th17)

– excès de cytokines Th1 (interféron, Il-12, TNF, Il-18) et Th17 (IL-17, IL-23) dans le sérum et les infiltrats tissulaires de lymphocytes chez des patients atteints de MB

**• Plusieurs facteurs semblent incriminés** :

• infectieux ou environnementaux : facteur déclenchant de la réponse inflammatoire

– De nombreux agents microbiens: virus herpès simplex de type 1 et Streptococcus sanguis

– Possibilité de réactions immunitaires croisées: mimétisme moléculaire entre les protéines de choc thermique (HSP) bactériennes et HSP humaines, retrouvées en excès au cours de la MB.

**II-3 Physiopathologie**

-La physiopathologie de la MB demeure mystérieuse à bien des égards. Il existe une association forte entre les allèles human leukocyte antigen (HLA) B51/B5 et la maladie

-La physiopathologie de la MB est principalement caractérisée par une vascularite, une hyperactivité neutrophilique et des réponses immunitaires aberrantes.

-Les lésions vasculaires et périvasculaires sont trouvées dans les lésions de MB : aphtes buccaux et oraux, uvéites postérieures et localisations neurologiques.

Les lésions tissulaires sont la conséquence de l’infiltration neutrophilique et de la production d’enzymes lysosomales et du stress oxydatif .

**II-4 Diagnostic positif :**

1. **Manifestations cliniques**

Le tableau clinique peut associer :

**A.1• Signes généraux :**

Fièvre, amaigrissement, fatigue importante.

Fièvre périodique isolée

Manifestations cutanées**A.2. Manifestations cutanées a/aphtes cutanés :**

-Rares, souvent confondus avec les pustules.

-Aspect d’une ulcération à fond jaunâtre avec un halo érythémateux périphérique, sans pustule préalable.

-Localisés : Les zones des plis (aisselles, pli de l’aine, sous mammaires)

**b/ Les aphtes génitaux** existent dans 60 à 65 % des cas et sont évocateurs de la MB quand ils sont objectivés, que ce soit à la phase aigüe ou à la phase secondaire cicatricielle.

-Les aphtes génitaux sont souvent plus profonds et de plus grande taille que les aphtes buccaux. Ils récidivent moins que ces derniers mais laissent des cicatrices dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif.

**c/Les aphtes peuvent également siéger** sur l'œsophage, l'estomac, l'intestin (entraînant exceptionnellement des perforations) et la marge anale.

-Des ulcérations cutanées arrondies, de grande taille, similaires sémiologiquement à des aphtes, le plus souvent multiples siégeant préférentiellement à la face intérieure des cuisses sont également décrites

**A.3. Manifestations ostéo articulaires et musculaires**

arthralgies et/ou d’arthrite inflammatoires

généralement fixes : mono arthrite, oligoarthriteou polyarthrite touchant surtout les grosses

articulations (genoux, poignets, chevilles, coudes).

– RX: souvent normales, rarement des érosions ostéo-cartilagineuses ou minimes pincements.

– sacro-iléite peut survenir.

**A.4 Manifestations oculaires :** 50 à 70% des cas de MB, révélatrices (10%)

• Tous les segments de l’œil (antérieur, intermédiaire, postérieur) peuvent être atteint

• Pronostic fonctionnel : lié à l’atteinte du segment postérieur.

**A.4.Atteinte neurologique :** 10-20% des cas.

– Méningite aseptique ou méningo-encéphalite : céphalées fébriles et syndrome inflammatoire biologique.

– Atteinte du parenchyme cérébral surtout du tronc cérébral : syndrome cortico-spinal uni ou bilatéral, une ataxie, troubles du comportement, démence.

– Thromboses veineuses cérébrales : tableau d’hypertension intracrânienne avec céphalées et œdème papillaire.

**A-5 Atteinte vasculaire** : très évocatrice

–Atteinte veineuse: la plus fréquente (30 % des cas):

• thromboses veineuses profondes (TVP) récidivantes, parfois révélatrices

• TV superficielles, fugaces et migratoires

–Atteintes artérielles (3 à 5 % des cas):

• thromboses artérielles, anévrismes véritables «aphtes artériels ».

– atteinte simultanée de plusieurs artères

– association concomitante d’anévrismes et de thromboses,

**A-6 Atteinte cardiaque** rare

– péricardite, myocardite, endocardite fibroblastique, troubles du rythme cardiaque ou atteinte valvulaire aortique ou mitrale.

– atteinte coronaire avec anévrismes et thromboses (IDM).

**A-7• Atteinte digestive**

– beaucoup de similarités avec les MICI

• Manifestations pulmonaires

– Infiltrats, pleurésie, hémoptysies.

**• Lésions plus rares**

– atteinte rénale exceptionnelle: néphropathie amyloïde

– atteinte testiculaire ou épididymaire (orchi-épidymite)

**B- examens complémentaires**

• Non spécifiques:

– NFS: anémie inflammatoire modérée et une neutrophilie

– VS, CRP sont souvent augmentées

– Auto anticorps: anticorps antinucléaires, ANCA négatifs.

– Typisation HLA n’est pas utile pour le diagnostic

**• Autres examens effectués en fonction des symptômes présents**

– IRM cérébrale

– Angiographie

– Écho-doppler veineux et artériels

– Endoscopie digestive

**C/Confirmation du diagnostic / Critères de classification.**

Le diagnostic de MB est clinique et repose sur un faisceau d’arguments. Il faut 4 points pour classer le patient comme ayant une maladie de Behçet.

Nouveaux critères diagnostiques de la maladie de Behçet selon International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet’s Disease (ITR-ICBD). 2

|  |  |
| --- | --- |
| Signes /symptomes | Points |
| Aphtes buccaux | 2 |
| Aphtes génitaux | 2 |
| Atteinte oculaire | 2 |
| Atteinte cutanée | 1 |
| Atteinte vasculaire | 1 |

**D-Moyens thérapeutiques**

**1/médicaments a action antiinflammatoire**

-corticoïdes

-AINS (anti inflammatoire non stéroïdien)

**2/Médicaments qui corrigent l’hyperréactivité des PNN**

-La colchicine (1-2 mg/j)

CI: insuffisance hépatique et rénale grave.

Effets secondaires : diarrhée+++, nausées, vomissements dont l'intensité dépend de la posologie.

-Les immunosuppresseurs : Cyclophosphamide ,Azathioprine: cp 50 mg , Méthotrexate: cp 2,5 mmg

-Les anticoagulants : héparines, AVK

**3/Autres**

-Ciclosporine

-Interféron alpha

-Anti TNF alpha: (Infliximab, Adalimumab )

-La thalidomide à dose progressive (50-200 mg/j) : utilisation limitée du fait des effets secondaires nombreux (tératogènes, neurotoxicité)

**Partie 3 : Les pathologies infectieuse**

Le virus de l’immunodéficience humaine est un virus à ARN monocaténaire de polarité positive, à capside polyédrique et enveloppé, appartenant à la famille des Rétroviridae, du genre lentivirus. Les rétrovirus ont en commun que leur génome doit être transcrit en ADN par une ADN polymérase ARN-dépendante (synthétisant l’ADN à partir d’une matrice qui est l’ARN génomique), autrement dit une transcriptase inverse (TI ou RT pour reverse transcriptase).

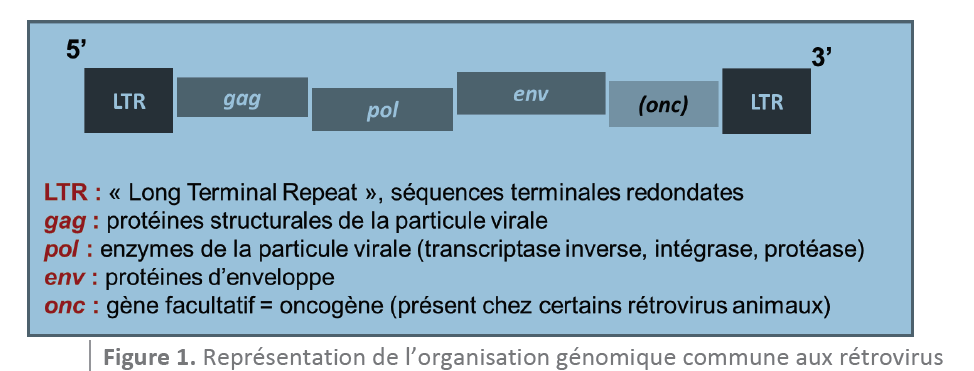
L’ADN viral ainsi synthétisé s’insère dans l’ADN cellulaire par ses deux extrémités appelées LTR (pour long terminal repeat, séquences terminales redondantes). L’information génétique virale se trouve ainsi intégrée sous forme d’un ADN dit « proviral » définitivement dans le génome cellulaire grâce à l’intégrase virale, d’où elle sera exprimée par l’action de la machinerie transcriptionnelle cellulaire, aboutissant à la synthèse de nouveaux génomes viraux et d’ARN messagers viraux qui seront traduits en protéines. Le génome de tous les rétrovirus suit la même organisation générale :

Gène gag (group antigen) codant les protéines de structure (capside, matrice, nucléocapside, …) ;

 Gène pol (polymérase) codant les enzymes nécessaires au cycle viral : TI, protéase et intégrase ;

 Gène env (enveloppe) codant les glycoprotéines d’enveloppe (gp120 : surface ; gp41 : transmembranaire ou fusion).

Le génome viral comporte, en plus des gènes classiques (gag, pol et env), des gènes de régulation ayant un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus (tat, rev, vif, vpr, vpu ou vpx et nef).



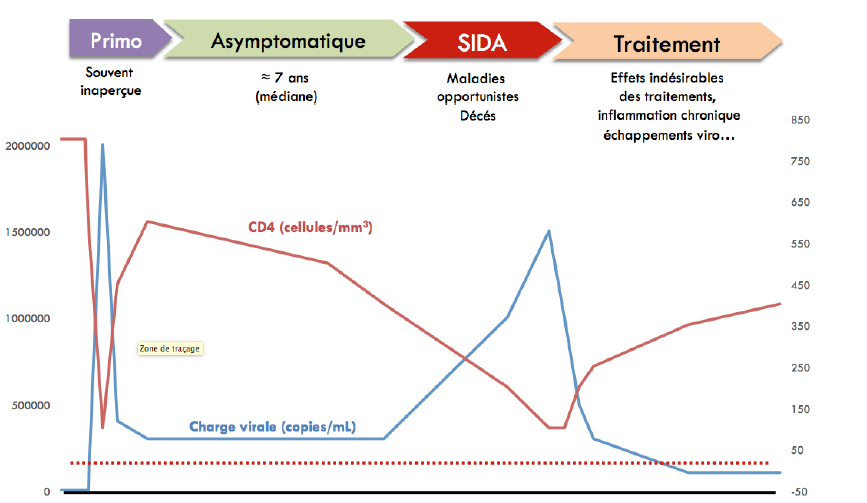
La rétro-transcription est une opération complexe assurée par la TI (transcriptase inverse). Cette enzyme clé dans le cycle viral assure une étape complexe, au niveau cytoplasmique. Elle est une cible thérapeutique majeure et est responsable de la grande variabilité du VIH au sein de chaque individu.

**3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L’INFECTION À VIH & CLINIQUE**

Trois principales catégories de cellules sont infectées par le virus : les lymphocytes T CD4+, les cellules du système monocyte/macrophage et les cellules dendritiques. L’infection virale a un effet létal sur les lymphocytes T CD4+ qui consiste en un effet cytopathogène (ECP) à type de syncytia et aboutit le plus souvent à la mort des cellules. En revanche, monocytes et macrophages peuvent supporter sans ECP et sans dommage l’infection, constituant ainsi un réservoir viral, mais aussi un véhicule pour infecter précocement divers compartiments de l’organisme.

Chez un individu infecté, les souches virales sont à tropisme monocytaire ou macrophagique (R5) en début d’infection. Les souches à tropisme lymphocytaire (X4), apparaissent généralement lorsque l’infection est plus évoluée (avec un taux de CD4 bas).

L’infection évolue en 3 phases : primo-infection, phase asymptomatique et SIDA



**1-primo-infection**

La primo-infection par le VIH correspond à la période d’invasion virale survenant dans les 10 à 12 jours après l’infection, avec l’infection des deux principales catégories de cellules cibles, les lymphocytes T CD4+ et les monocytes-macrophages seront infectés. Pendant cette phase, le réservoir viral se constitue et représente un obstacle majeur à l’éradication virale car il n’est pas ciblé par les antirétroviraux commercialisés actuellement. Les réponses immunes antivirales apparaissent aussi au cours de cette période qui a plusieurs spécificités : une présentation clinique très variable d’un individu à l’autre, un diagnostic qui peut être mis en défaut par les tests sérologiques en cas d’infection très récente qui nécessite la recherche directe du virus.

Elle est symptomatique une fois sur deux environ, pouvant associer fièvre, adénopathies avec angine, éruption, méningite, voire encéphalite. Un syndrome mononucléosique peut donc être le signe d’une primo-infection à VIH. Cette phase est marquée par un premier pic, très élevé, de virémie (antigénémie p24 positive et ARN viral plasmatique très élevé)

L’infection s’établit dans le tissu lymphoïde associé au tube digestif, dans les ganglions lymphatiques. La conséquence de l’infection à VIH est la destruction entrainant une baisse du taux des lymphocytes T CD4+ sanguins. Cette baisse survient au moment de la primo-infection. Un équilibre immuno-virologique est atteint dans les six premiers mois de l’infection, qui conditionne la progression clinique et immunologique ultérieure.

**2- Période de latence clinique**

La période asymptomatique, qui sépare la primo-infection et le SIDA, n’est pas une période d’infection virale latente : le taux de lymphocytes T CD4+ sanguins ne retrouve pas son niveau initial même s’il se corrige partiellement au début de cette phase en même temps qu’apparaissent les anticorps neutralisants et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques du virus. Durant cette phase de latence clinique, la baisse des lymphocytes T CD4+ procède lentement pour s’accélérer lors du passage au stade de SIDA. Il existe une véritable réplication virale à l’état d’équilibre avec une persistance de lymphocytes sanguins circulants infectés.

**3- SIDA (Syndrome d’Immunodéficience Humaine)**

Le passage des lymphocytes T CD4+ circulants sous la barre des 200/mm3 de sang (normale : environ 1000/mm3), marque l’entrée dans le SIDA, en moyenne après 10 ans d’évolution, sans traitement. Le SIDA est caractérisé par la survenue d’infections opportunistes, ou d’une encéphalite à VIH (marquée par un état de démence), ou de cancers dont il existe trois types liés à des virus : le sarcome de Kaposi (HHV-8), des lymphomes B (EBV), des cancers anogénitaux, notamment des cancers du col utérin et anaux (HPV16 et 18).

**4. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE**

**4.1. Indications et principe**

Le diagnostic biologique de l’infection par le VIH (VIH-1 et 2) repose légalement sur un seul test immunologique ELISA mixte, combiné, à lecture objective permettant la détection des anticorps anti-VIH-1 et 2 et de l’antigène p24 du VIH-1 avec un seuil minimal de détection de l’antigène p24 du VIH-1 de 2 UI/mL (50 pg/mL). Ces tests sont communément appelés tests combinés de 4ème génération.

En cas de résultat positif, une analyse de confirmation par Western-blot/Immunoblot est réalisée à l’initiative du biologiste médical sur le même échantillon sanguin.

**4.2. Dépistage par test rapide d’orientation diagnostique (TROD)**

Ces tests unitaires dits rapides peuvent détecter les anticorps anti-VIH 1 et 2 sur sang total, sérum ou plasma. Ces tests sont facilement réalisables sans appareillage, avec néanmoins une lecture subjective du résultat.

Le recours aux TROD du VIH est particulièrement adapté dans quatre circonstances d’urgence :

** Accident professionnel** d’exposition au sang, pour la détermination du statut sérologique du sujet source afin d’éclairer rapidement la décision de prescription d’un traitement antirétroviral préventif ;

** Accident d’exposition sexuelle**, pour la détermination du statut sérologique des deux partenaires afin d’éclairer rapidement la décision de prescription d’un traitement antirétroviral préventif ;

** Accouchement chez les femmes enceintes** dont le statut sérologique par rapport au VIH n’est pas connu ou chez les femmes enceintes ayant eu une exposition supposée au VIH depuis la réalisation du dernier test de dépistage au cours de la grossesse afin de pouvoir envisager une prise en charge thérapeutique immédiate adaptée et de réduire le risque de transmission mère-enfant ;

 **Urgence diagnostique devant** la survenue d’une pathologie aiguë évocatrice du stade SIDA.

**4.3. Confirmation par Western-blot ou immunoblot**

Le Western-blot (figure 8) est composé des principaux antigènes viraux séparés les uns des autres par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire et disposés en bande sur une languette de nitrocellulose. Le Western-blot est considéré comme positif quand le sérum du sujet contient des anticorps rendant visibles au moins deux bandes d’enveloppe parmi les suivantes (gp160, 120 ou 41), et une autre bande correspondant à une réactivité gag (p55, p24, p18) ou à une réactivité pol (p68, p52, p34).

**4.4. Détection de l’antigénémie p24**

Elle se fait par technique ELISA. Son intérêt actuel est le diagnostic d’une primo-infection avant la séroconversion anticorps (cf. figure 9). Celui-ci est détectable environ 15 jours après le comptage alors que les anticorps sont présents seulement 22 à 26 jours après. Les tests actuels combinés antigène/anticorps sont actuellement très sensibles pour détecter l’antigène p24 et l’intérêt de la détection isolée de l’antigène p24 diminue.

**4.5. Détection de l’ARN viral par PCR**

Plus sensible que l’antigénémie p24, elle remplace de plus en plus celle-ci, notamment en cas de suspicion de primo-infection ou pour le diagnostic précoce du nouveau-né de mère infectée par le VIH (cf ci-après). L’ARN viral est détectable dès 7 à 10 jours après le contage.

**5. TRAITEMENT ANTIVIRAL**

Six classes d’antirétroviraux (ARV) sont actuellement disponibles (figure 10):

 Les inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI ou NRTI, pour nucleoside reverse transcriptase inhibitors),

 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (INNTI ou NNRTI pour non nucleoside reverse transcriptase inhibitors),

 Les inhibiteurs d’intégrase (II),

 Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI, pour protease inhibitors),

 Les inhibiteurs d’entrée de deux sortes : les inhibiteurs de la fusion, comme le T20 ou enfuvirtide (se fixant sur la gp41, ils en empêchent le repliement), et les antagonistes du corécepteur CCR5.

Aujourd’hui, le traitement de l’infection à VIH s’est considérablement simplifié avec la disponibilité de plusieurs associations fixes comprenant 3 ARV sous une forme combinée en un seul comprimé par jour.