



Journées du GEAI

Paris - Institut Pasteur
Vendredi, 8 juin 2012

Jean Sibilia

Rhumatologie, CHU de Strasbourg

Centre national de référence "Maladies auto-immunes systémiques rares"

Observation 1



Histoire de la maladie (1)

Jeune femme née en 1989

- ❖ 2002 - Asthme à l'effort
 - ❖ 2003 - Sinusite avec polypose nasale
 - ❖ 2004 - Éruption vésiculeuse hémorragique généralisée + lésion ulcéreuse du palais
 - Facteur rhumatoïde : 448 UI/ml
 - Hyperéosinophilie : 4 700/mm³ – IgE : 1 700 UI/ml
 - ANCA : négatifs
 - Biopsie cutanée : vascularite leucocytoclasique nécrosante sans granulome
 - EFR : syndrome obstructif non réversible aux bronchodilatateurs
 - Scanner thoracique : condensations parenchymateuses + images en verre dépoli → hémorragies intra-alvéolaires ?
- **Syndrome de Churg et Strauss : prednisone 1 mg/kg**



Histoire de la maladie (2)

■ Novembre 2005 - Rechute sous 14 mg/j prednisone

- Toux avec hémoptysies
- Lésions érythémateuses du visage
- Nodules thoraciques bilatéraux
- Douleurs abdominales : duodénite sévère

→ bolus de méthylprednisolone IV

■ Décembre 2005 - Pseudotumeur orbitaire

→ azathioprine

■ Octobre 2006

- Exérèse d'un xanthélasma et blépharoplastie :
infiltrats lymphocytaires + macrophages spumeux
+ adipocytes matures
- Infiltration du visage :
 - bon état général-biologie froide
 - IRM : infiltration de la graisse sous-cutanée de la paupière et de la joue
 - paniculite subaiguë avec foyers en voie d'abcédation



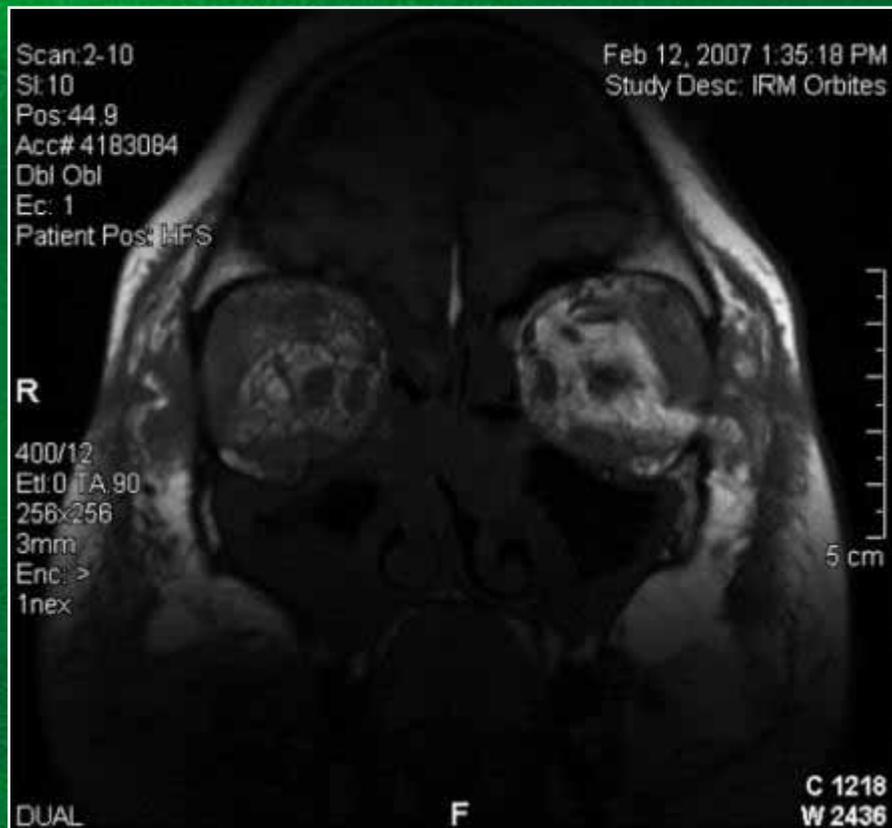
Histoire de la maladie (3)

❖ Décembre 2006

- Masse infiltrante des 2 joues (3 cm)
 - Œdème palpébral massif
 - Diplopie
 - Acné sévère du visage
 - Pas d'éosinophilie
 - Gammaglobulines : 5,4 g/l - albumine : 39 g/l
 - Hémostase, ionogramme, bilan hépatique, CRP, ANCA, anticardiolipines, sérologies HIV, hépatites B et C : normaux ou négatifs
- Pas de diagnostic porté : bolus de cyclophosphamide + 1 mg/kg de prednisone



→ Hospitalisation



IRM des orbites

Sur quels éléments a-t-on pu porter le diagnostic ?

1. Biopsie médullaire
2. Marqueurs tumoraux
3. Examens immunohistochimiques
4. Etude de l'expression des sous-classes d'IgG sur les biopsies orbitaires
5. Recherche de nécrose fibrinoïde
6. Recherche d'une protéinurie du Manneken-Pis

**Etude de l'expression
des sous-classes d'IgG sur
les biopsies orbitaires**



Résultats

Syndrome hyper-IgG4

Etude de l'expression d'IgG4 et d'IgG
sur les prélèvements biopsiques :

IgG4 : 206

IgG : 362

Rapport IgG4/IgG = 0,57

Syndrome hyper-IgG4

- ❖ **Décrit en 2002 au Japon - 1/50 000 à 1/100 000**
- ❖ **Association à des pathologies organiques**
 - Nombreux organes atteints :
 - Glandes lacrymales et salivaires (syndrome de Mikulicz), pas d'anti-SSA ni anti-SSB
 - Pseudo-tumeurs localisations diverses : orbites, sinus etc. (Diagnostic avec Wegener)
 - Voies biliaires, organes lymphoïdes
 - Fibrose péritonéale
 - Pancréatite fibrosante
 - Dysthyroïdies
 - Polyarthrites, polyarthralgies
 - Divers tableaux pulmonaires
 - Néphrites interstitielles
- ❖ **Évolution vers la sclérose**
- ❖ **Diagnostic difficile avec la sarcoïdose et Sjögren**

Syndrome hyper-IgG4

Diagnostic

- Parfois augmentation des IgE
- Taux sanguin d'IgG4 élevé
- Infiltrats lymphoïdes et fibrose
- Dépôts d'IgG4 dans l'organe atteint
- Rapport IgG4/IgG > 50 % (plus de 50 % des plasmocytes sécrétant des IgG4)
- Prélèvements biopsiques et sanguins à faire avant la corticothérapie

Traitement : corticoïdes

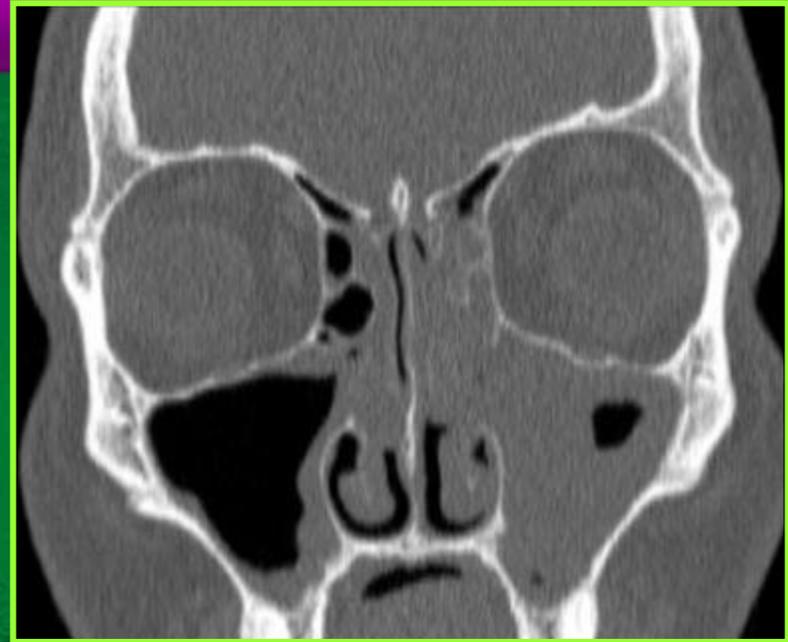
Observation 2



Homme de 39 ans

■ **Antécédents :**

- 2007 - Polyarthralgies (AINS)
- Polypose nasale



■ **Depuis 2 semaines :**

- Purpura infiltré des membres inférieurs
- Ulcérations douloureuses de la verge
- Polyarthralgies inflammatoires

Homme de 39 ans

Antécédents :

- 2007 - Polyarthralgies (AINS)
- Polypose nasale



Depuis 2 semaines :

- Purpura infiltré des membres inférieurs
- Ulcérations douloureuses de la verge
- Polyarthralgies inflammatoires



Homme de 39 ans

● **Antécédents :**

- 2007 - Polyarthralgies (AINS)
- Polypose nasale



● **Depuis 2 semaines :**

- Polyarthralgies inflammatoires
- Purpura infiltré des membres inférieurs
- Ulcérations douloureuses de la verge



Homme de 39 ans

■ **Antécédents :**

- 2007 - Polyarthralgies (AINS)
- Polypose nasale



■ **Depuis 2 semaines :**

- Polyarthralgies inflammatoires
- Purpura infiltré des membres inférieurs
- Ulcérations douloureuses de la verge sans écoulement



■ **Examen clinique ORL, cœur et poumons normaux**

- NFS : normale
- VS : 75 mm
CRP : 108 mg/l
- Créatininémie : normale
Protéinurie : 0,90 g/24 h
- AAN, anti-CCP, facteur
rhumatoïde absents
- Scanner thoracique
- Lavage alvéolaire :
30% sidérophages
- Biopsie bronchique non
contributive



Question ????

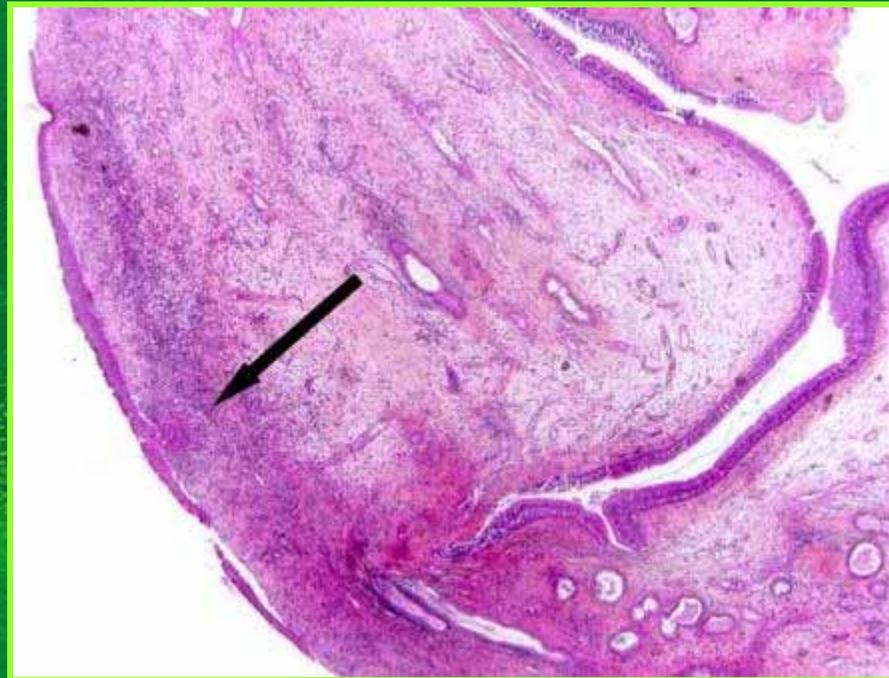
1. Biopsie d'un polype nasal
2. Recherche d'une hyperéosinophilie récurrente
3. Posthectomie
4. Recherche de parasitose
5. Recherche d'auto-anticorps
6. Biopsie cutanée

Recherche d'auto-anticorps



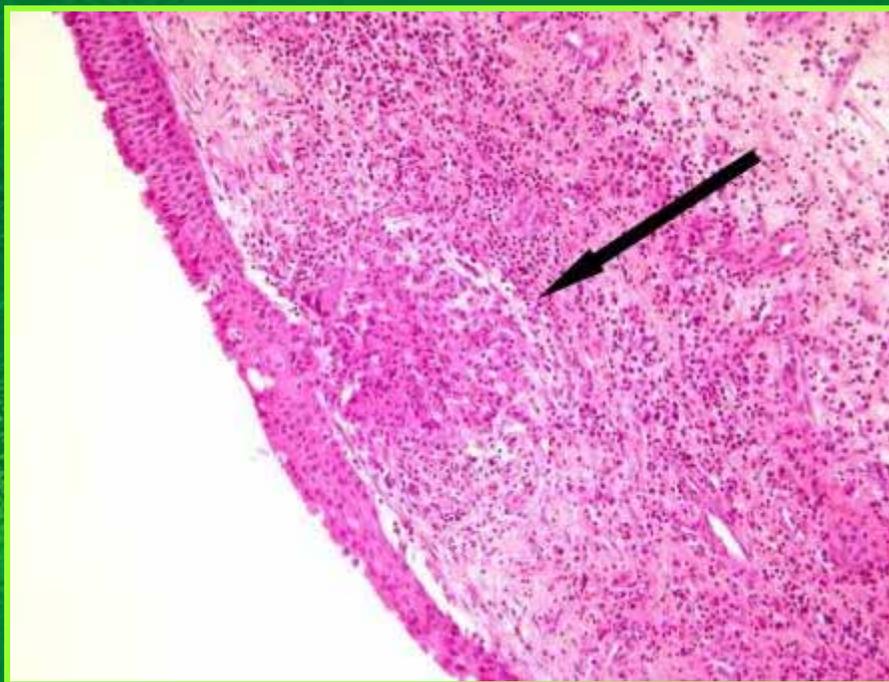
Maladie de Wegener

- ANCA positifs de type cytoplasmique avec spécificité antiprotéinase 3
- Biopsie cutanée : vascularite leucocytoclasique
- Biopsie naso-sinusienne : granulome épithélioïde et géantocellulaire



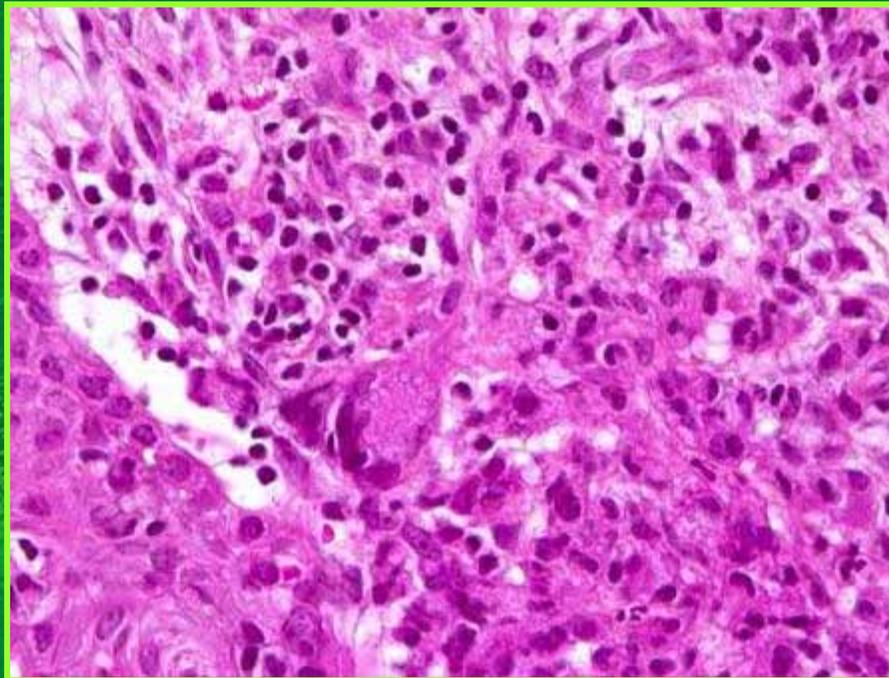
Maladie de Wegener

- ANCA positifs de type cytoplasmique avec spécificité antiprotéinase 3
- Biopsie cutanée : vascularite leucocytoclasique
- Biopsie naso-sinusienne : granulome épithélioïde et géantocellulaire



Maladie de Wegener

- ANCA positifs de type cytoplasmique avec spécificité antiprotéinase 3
- Biopsie cutanée : vascularite leucocytoclasique
- Biopsie naso-sinusienne : granulome épithélioïde et géantocellulaire



Hémorragie intra-alvéolaire

- **Asymptomatique**
- **Confirmée par :**
 - fibroscopie
 - lavage alvéolaire
30% de
sidérophages



Maladie de Wegener

Atteinte uro-génitale

1 à 10%

Purpura infiltré

25 %

Observation 3



M. G, 72 ans

- **Altération de l'état général (- 8 kilos en 6 mois) avec une toux sèche depuis 6 mois**
- **Température 38°2 C (intermittente)**
- **Pas d'autres symptômes ou d'autres signes cliniques**



M. G, 72 ans

- CRP : 68 mg/l
- Hémogramme : normal (pas d'hyperéosinophilie)
- TP : 52 % (FII : 67% et FV : 79%)
- TGO : 66 UI/l - TGP : 47 UI/l - LDH : 2 460 UI/l
- Créatininémie : 85 $\mu\text{mol/l}$
- Pas de protéinurie
- ACE, AFP Ca 19-9, PSA : normale
- Gammaglobulinémie polyclonale : 17,4 g/l sans dysglobulinémie
- Pas d'anomalies immunitaires sauf taux faible d'anti-PR3



M. G, 72 ans

- ❖ Sérologies virales (HIV, HTLV1, VHC, VHB, CMV, IBV) négatives
- ❖ Recherche BK (tubages, urines) négative, IDR (+) 10 mm
- ❖ Hémocultures négatives
- ❖ Echographie cardiaque normale
- ❖ Recherche paludisme négative



M. G, 72 ans

- ❖ TDM thoraco-abdominale normale
- ❖ Coloscopie et fibroscopie œsogastrique normales
- ❖ Scintigraphie osseuse normale
- ❖ Myélogramme (myéloculture) normal
- ❖ Biopsie de l'artère temporale normale

Diagnostic ?

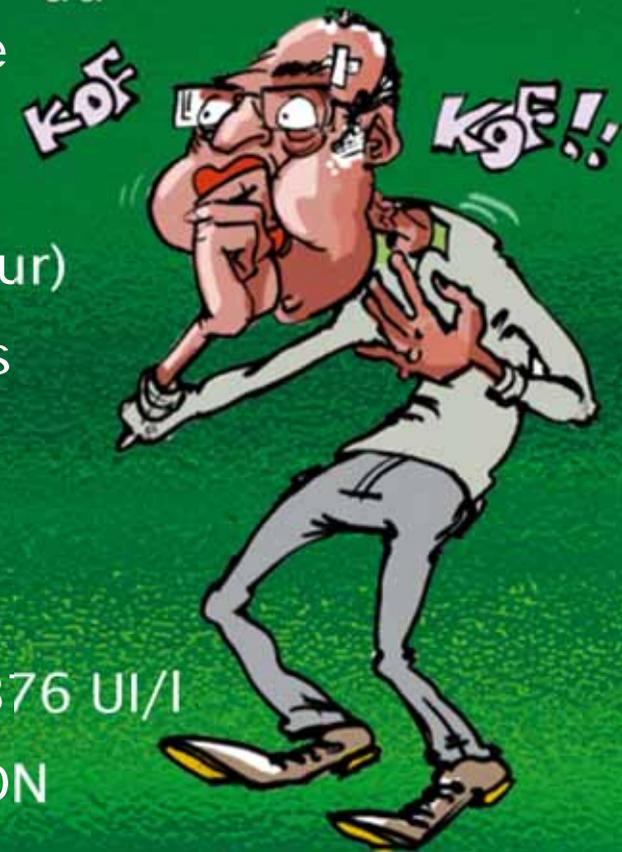
Corticothérapie : 1 mg/kg/j
→ Amélioration spectaculaire





● Evolution sous corticoïdes

- Après un mois (prednisone 20 mg/jour)
 - Va très bien mais « engourdissement » du talon droit et apparition d'une dysurie
 - CRP : 8 mg/l
- Après trois mois (prednisone 12,5 mg/jour)
 - Apparition d'une paraparésie avec des troubles sphinctériens
 - CRP : 76 mg/l
 - Hb : 10,1 g/dl sans autres anomalies
 - TGO : 62 UI/l, TGP : 40 UI/l, LDH : 2 876 UI/l
 - ANA : 1/320 sans ENA et sans anti-ADN



M. G, 72 ans

Apparition d'un syndrome de la queue de cheval

- PL :
 - protéinorachie : 0,8 g/l
 - 5 lymphocytes normaux
- EMG : neuropathie sensitivo-motrice sévère des membres inférieurs
- PES : altération des potentiels somesthésiques lombaires
- IRM : discopathie protrusive L4-L5



Question ????

1. Recherche d'une histopla.....
2. Recherche/contrôle des ENA
3. Biopsie neuromusculaire
4. Biopsie cutanée
5. Biopsie hépatique
6. Contrôle de la sérologie du paludisme

Biopsie cutanée
en peau saine

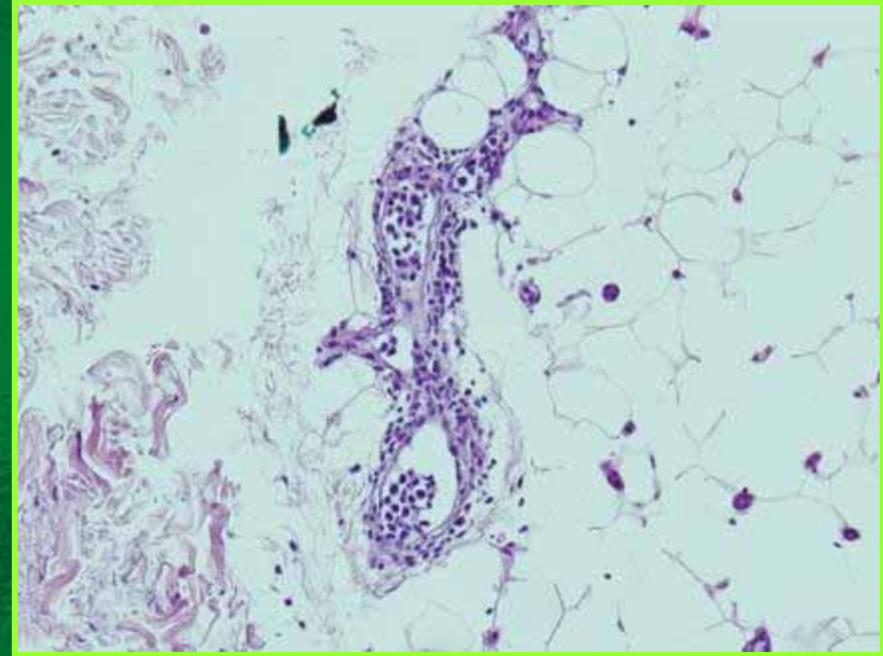
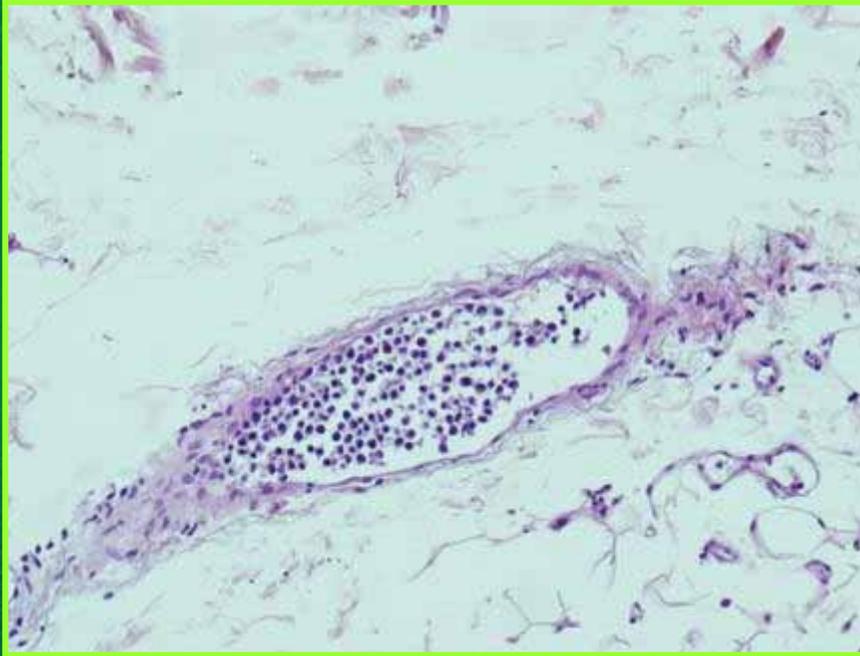


**Le diagnostic est un lymphome B intravasculaire...
diagnostiqué sur une biopsie cutanée systématique
en peau saine**

- ❖ Altération de l'état général (perte de poids)
- ❖ Température 38° C
- ❖ Toux chronique
- ❖ Signes neurologiques
- ❖ Syndrome inflammatoire
- ❖ LDH élevé (+++)

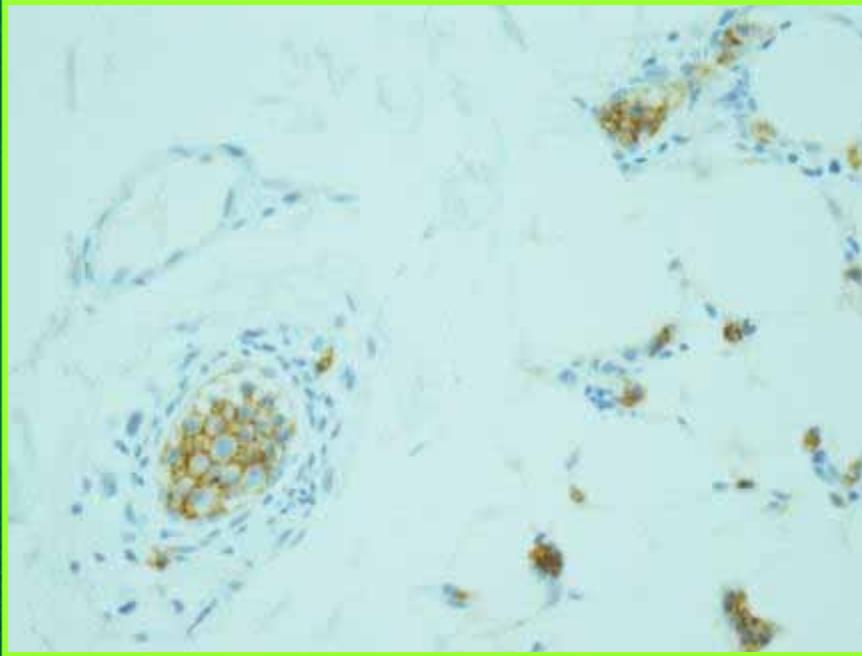


Un lymphome B intravasculaire

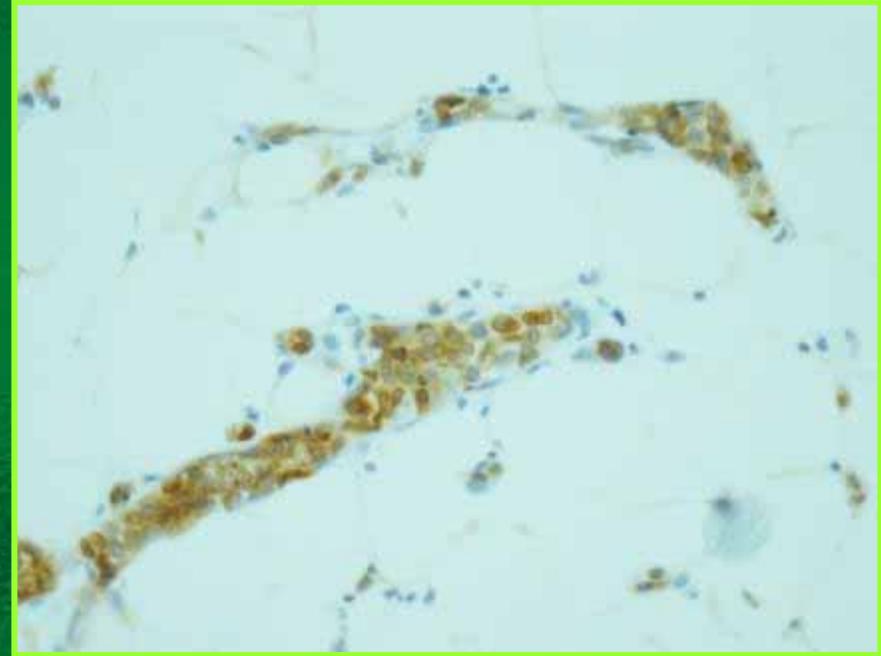


**Biopsie cutanée :
prolifération massive de grandes cellules B
dans les vaisseaux du tissu adipeux
(H - E x 200)**

Un lymphome B intravasculaire



a



b

Biopsie cutanée :
immunohistologie de l'infiltrat LB intravasculaire sous-cutané

a : marquage CD 20/L 26 (x 200)

b : marquage CD 79a (x 200)

Le lymphome B intravasculaire en 10 points

1. Fréquence < 1/1 000 000
2. Age moyen 70 ans, 1 H / 1 F
3. Pas de facteurs prédisposants
4. Prolifération de LB intravasculaires liés à la déficience de la migration extravasculaire des lymphocytes
5. Fièvre (30 -70%) - Lésions cutanées polymorphes (0- 60%) signes neurologiques polymorphes (14 -100%) avec atteinte médullaire
6. Syndrome inflammatoire et élévation constante des LDH
7. Pas de syndrome tumoral ou de lymphocytose
8. Diagnostic à la biopsie médullaire ou à la biopsie cutanée
9. Traitement de type lymphome B
10. Mauvais pronostic : 12 mois de médiane de survie

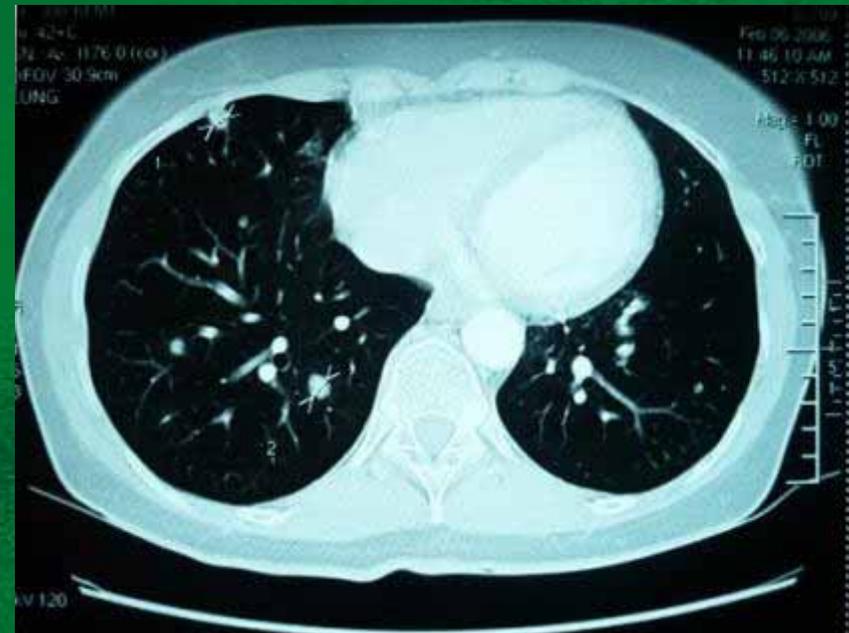
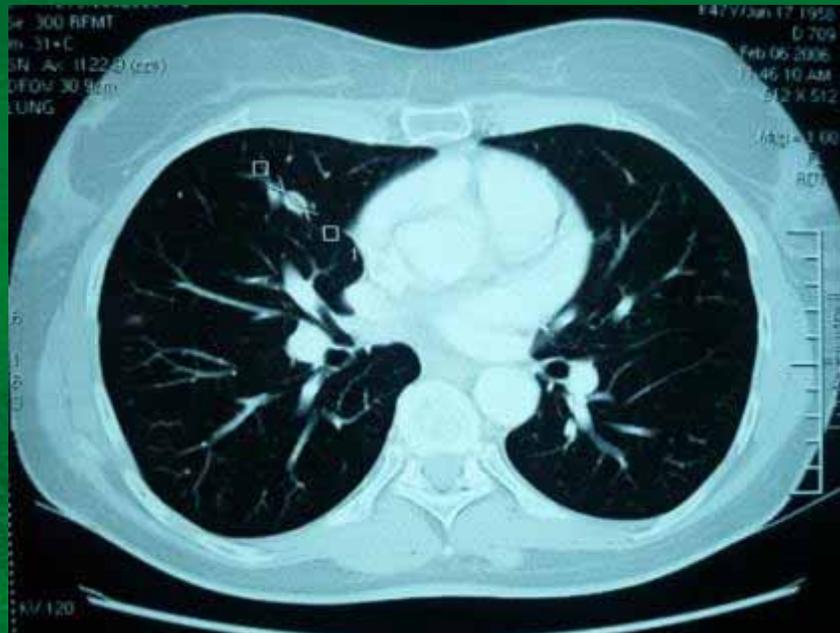
Nodules pulmonaires et syndrome inflammatoire

Femme de 46 ans

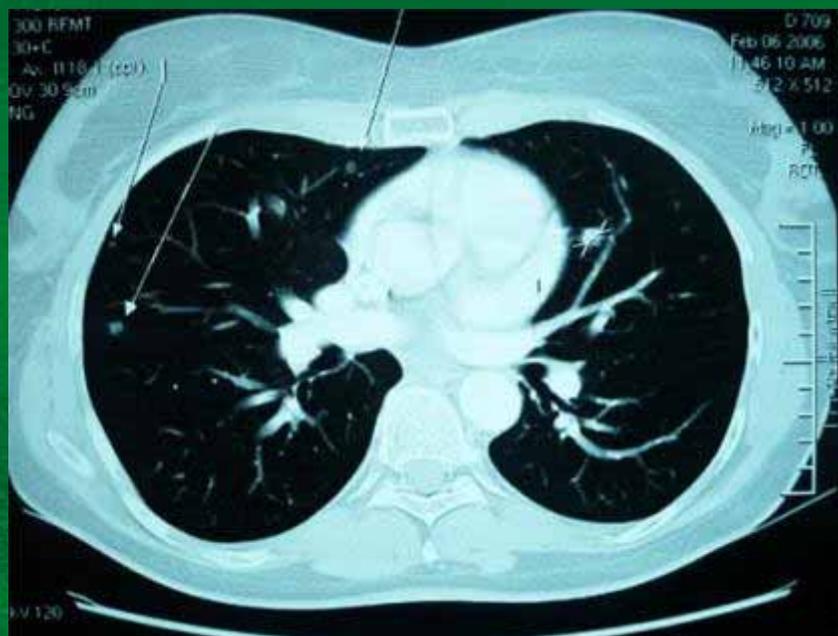
- ❖ Douleurs costales droites invalidantes
- ❖ Antécédents
 - Œdème du visage régressif (2004)
 - « Périarthrite scapulaire » traitée par AINS
 - Discarthrose étagée
 - Spondylolisthésis
 - Ostéoporose non fracturaire
 - Trois accouchements et une fausse couche spontanée
 - Aménorrhée
 - Traitement : amitriptyline, chlormadinone homéopathie



Scanner thoracique



Scanner thoracique



Nodules pulmonaires et syndrome inflammatoire

Femme de 46 ans

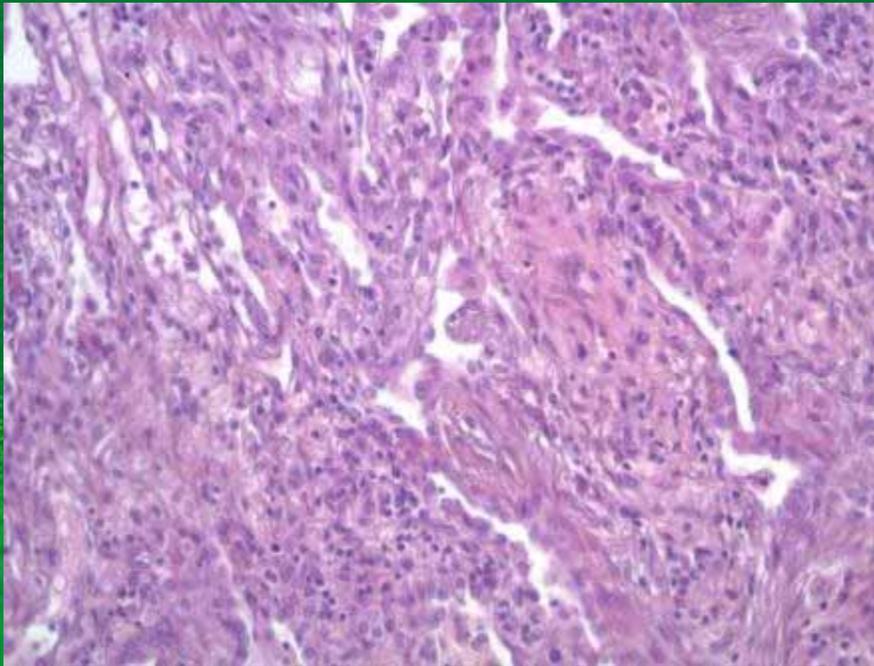
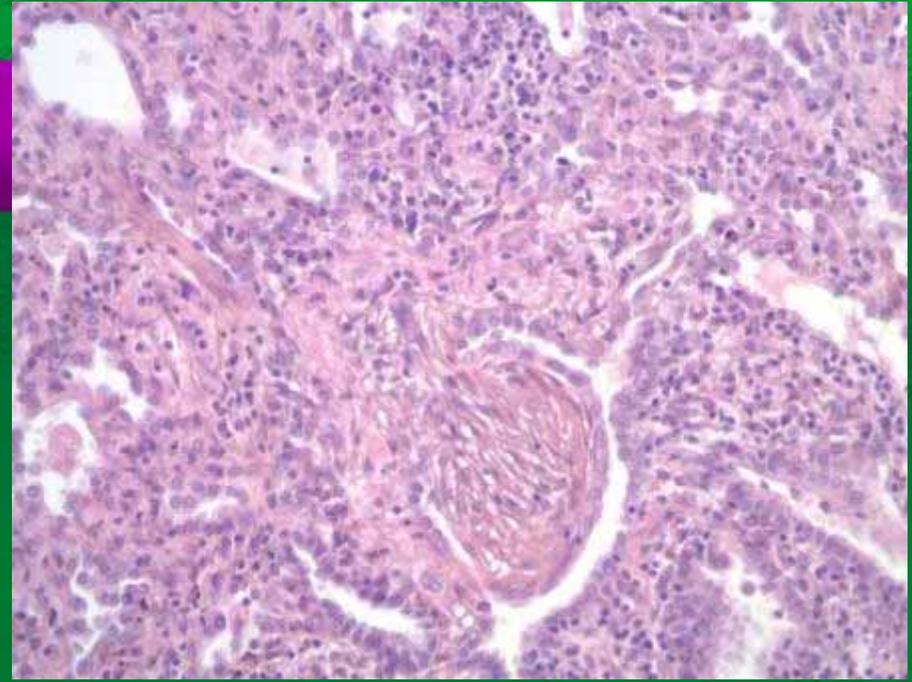
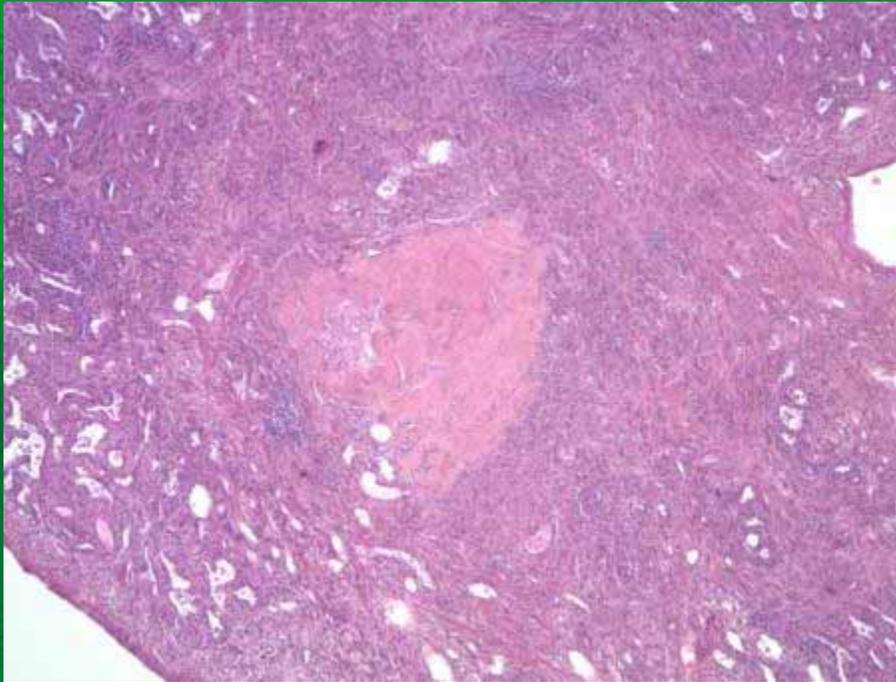
❁ Douleurs costales droites invalidantes

- Examen clinique normal
- Échographie et scanner abdomino-pelviens normaux
- Mammographie normale
- Fibroscopie bronchique normale



Examens biologiques

- Hémoglobine : 11 g/dl
- Leucocytes, plaquettes : normaux
- CRP : 2,4 mg/l, VS : 40 mm
- Fibrinogène : 4,45 g/l
- Bilan hépatique, ionogramme plasmatique normaux
- Créatinine : 68 μ moles/l
- Electrophorèse des protéines : normale mais alpha2 globulinémie à 10 g/l
- AC antinucléaires, facteur rhumatoïde, recherche de cryoglobulines, sérologies VHC et VIH, AC anti-HBs et anti-HBc, enzyme de conversion de l'angiotensine normaux ou négatifs
- ANCA : 20 unités avec un aspect atypique



**Biopsies
pulmonaires**

Quel est votre diagnostic ?

1. Cysticercose pulmonaire
2. Maladie de Wegener
3. Métastases pulmonaires
4. Sarcoïdose
5. Complication de l'homéopathie
6. Nodules rhumatoïdes

Inhalations toxiques (complication de l'homéopathie)



Réactions au L52

- Inhalations 10 fois par jour de L52
« pour se dégager les voies aériennes »
- Symptomatologie apparue en période hivernale
- Disparition des lésions après arrêt de l'homéopathie
- L52 : solution alcoolique volatile



L52

Composition

- Eupatorium perfoliatum D3, Aconitum D4, Bryonia D3, Arnica napellus D4, Gelsemium D6, China D4, Belladonna D4, Drosera D3, Polygala D3, aa p 80 % ; Eucalyptus D1 20 % ; alcool

Indications

- Traitement homéopathique des états grippaux (courbatures, toux sèche) et fatigue post-grippale