



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Actualités en allergologie : médecine interne

What's new in allergy: Internal medicine

D. Launay^{a,b,c,d,*}

^a UFR Médecine, université de Lille, 59000 Lille, France

^b Département de médecine interne et immunologie clinique, pôle spécialités médicales et gériatrie, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

^c Centre national de référence maladies systémiques et auto-immunes rares (sclérodémie systémique), 59037 Lille cedex, France

^d EA2686, IMPRT IFR 114, 59000 Lille, France

Reçu le 6 janvier 2015 ; accepté le 7 janvier 2015

Mots clés : Mastocytose ; Hyperéosinophilie ; Angioedème ; Urticaire ; Vascularite

Keywords: Mastocytosis; Hypereosinophilia; Angioedema; Urticaria; Vascularitis

L'actualité 2014 en médecine interne avec un lien avec l'allergie a été riche et nous présentons ici une sélection de ce qui nous semble le plus important dans cette thématique.

1. Mastocytose systémique

Les mastocytoses sont un groupe hétérogène de maladies définies par une expansion et une accumulation de mastocytes clonaux dans un ou plusieurs organes. La mastocytose systémique doit être connue des allergologues, car elle peut s'associer à des manifestations allergiques, voire des chocs anaphylactiques. Elle est parfois difficile à diagnostiquer et nous allons aborder dans ce chapitre quelques éléments récents sur le diagnostic de mastocytose systémique et sur ses associations avec les allergies et l'anaphylaxie.

Concernant le diagnostic, une équipe internationale vient de publier un algorithme diagnostique lorsqu'on suspecte une mastocytose systémique [1]. Ils précisent notamment la conduite à tenir dans les cas complexes, par exemple lorsqu'il existe des signes évocateurs de mastocytose systémique telles une anaphylaxie ou des flush ou une ostéoporose, mais qu'il n'y a pas de mastocytose au niveau cutané évidente. Là, c'est l'élévation de la tryptase qui permet d'orienter le diagnostic. Ces auteurs recommandent, lorsqu'il existe une anaphylaxie, notamment au venin

d'hyménoptères, avec une tryptase élevée de réaliser systématiquement une biopsie ostéomédullaire afin d'avoir un diagnostic définitif, ce qui va modifier ensuite la prise en charge, notamment en ce qui concerne la désensibilisation [1].

S'il est important de faire le diagnostic de mastocytose, c'est que ces patients ont une haute prévalence de l'anaphylaxie, comme vient de le démontrer un article récent qui rapporte chez 42 % des patients ayant une mastocytose systémique au moins un épisode de réaction anaphylactique, le plus souvent sévère, dont 72 % de syncopes [2]. La majorité survenait après piqure d'hyménoptères mais dans 39 %, il n'y avait pas d'étiologie claire. Cette fréquence importante d'anaphylaxie au cours de la mastocytose a amené des auteurs espagnols à proposer un score REMA, permettant d'évaluer, chez un patient présentant une anaphylaxie, la probabilité qu'il ait une mastocytose systémique. Ce score qui repose le sexe, sur les symptômes cliniques et sur la tryptase, permet une bonne sensibilité et spécificité et permet souvent, lorsqu'il est supérieur ou égal à 2, d'aller plus loin d'aller dans les examens complémentaires, notamment d'aller à la biopsie ostéomédullaire [3].

Une revue récente fait un point global sur cette thématique de l'allergie, de l'anaphylaxie de la mastocytose, notamment sur la désensibilisation chez les patients ayant une mastocytose systémique [4]. On note parfois une tolérance qui est un peu moins bonne que chez les patients non mastocytose, suggérant que l'induction doit être moins agressive chez ces patients ayant une mastocytose systémique. Deux décès ont été rapportés après avoir arrêté la désensibilisation, ce qui incite à maintenir celle-ci.

* Service de médecine interne, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

Adresse e-mail : david.launay@univ-lille2.fr

2. Hyperéosinophilie et syndrome hyperéosinophilique

L'éosinophile est bien sûr l'une des cellules importantes dans l'allergie. Les hyperéosinophilies ont cependant de multiples causes dont les causes allergiques mais également les causes parasitaires, tumorales, inflammatoires et enfin les causes idiopathiques, tel le syndrome hyperéosinophilique. Il est important de noter que dans ces syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques, que ce soit le variant lymphoïde ou myéloïde, on peut observer des manifestations de type atopique ou allergique.

Des données récentes sont apparues, permettant d'éclaircir au mieux ces différentes manifestations. Ainsi Lefèvre et al. ont publié récemment les caractéristiques cliniques de patients ayant le variant lymphoïde du syndrome hyperéosinophilique, caractérisé par l'existence d'une clone lymphocytaire T, produisant un excès d'interleukine 5 [5].

Dans cette étude, 21 patients français sont rapportés. Quarante pour cent des patients ont une atteinte cutanée, essentiellement un prurit, de l'urticaire, des papules ou des angioedèmes épisodiques. À peu près la moitié des patients avait des signes atopiques avant le diagnostic de syndrome hyperéosinophilique, variant lymphoïde. Cinq des 6 patients avec angioedème ont une élévation des IgM, définissant un syndrome de Gleich. Quarante-six pour cent des patients ont une élévation des IgE. Seize des 18 patients, traités par corticoïdes seuls initialement, sont répondeurs avec une rémission biologique complète chez 14 patients. Le message essentiel est que les manifestations d'atopie sont fréquentes et les manifestations cutanées, également très fréquentes dans ce variant lymphoïde qui doit être connu des allergologues. Une hyperéosinophilie à plus de 1500 et/ou l'apparition de signes d'atteinte viscérale, notamment gastro-intestinale, articulaire ou pulmonaire, doit faire évoquer le diagnostic chez les patients atopiques et considérer la réalisation d'un phénotypage lymphocytaire à la recherche de lymphocytes CD3–, CD4+.

Une autre étude récente s'est intéressée aux étiologies des patients ayant une hyperéosinophilie importante et persistante en l'absence de manifestation clinique [6]. Cette question est importante car, avec la multiplication des bilans systématiques, il n'est pas rare de tomber sur une hyperéosinophilie importante, parfois asymptomatique, pour laquelle il faut savoir que proposer. Dans cette étude, 8 sujets FIP1 négatifs avec une hyperéosinophilie importante et sans cause ont été inclus. Parmi ces 8 patients ayant une hyperéosinophilie inexpliquée, 3 avaient un variant lymphoïde CD3– CD4+, 4 une clonalité T, 62 % d'élévation de Tarc. Cette étude montre que les patients ayant une hyperéosinophilie inexpliquée à plus de 1500 sont finalement assez proches des patients ayant un syndrome hyperéosinophilique, avec notamment des marques d'activation de l'éosinophile et des cytokines de niveau identique. Ceci incite à bien surveiller ces patients ayant une hyperéosinophilie isolée.

3. Angioedème

Si l'angioedème fait partie des signes cliniques des syndromes hyperéosinophiliques, il peut également être totalement

isolé et être soit d'origine histaminique, soit d'origine bradykinique. Les angioedèmes bradykiniques doivent être connus des allergologues, car ces patients peuvent être adressés en allergologie pour un bilan devant un angioedème isolé. Un bilan allergologique négatif n'élimine pas l'origine histaminique de l'angioedème ; il est parfois délicat de faire le diagnostic différentiel entre un angioedème histaminique sans urticaire et un angioedème bradykinique. Des publications récentes tentent d'aider les cliniciens à faire ces diagnostics et à prendre en charge ces patients ayant un angioedème bradykinique. Une publication internationale récente propose des critères de classification de diagnostic et thérapeutique chez des patients ayant un angioedème cicardi [7]. L'idée centrale est qu'il faut regarder tout d'abord si le patient a des antécédents d'urticaire. En l'absence d'urticaire, il est licite d'évoquer un angioedème bradykinique qui peut être soit acquis, soit héréditaire. En cas de contexte familial, la présence ou l'absence de déficit en C1 inhibiteur est recherchée. Lorsqu'il n'y a pas de caractère familial, on recherche également le déficit en C1 inhibiteur car, s'il est présent, un angioedème acquis doit être évoqué. En l'absence de déficit en C1 inhibiteur et en l'absence de cause identifiée, le traitement d'épreuve par antihistaminiques est alors nécessaire, permettant d'identifier soit un patient ayant un angioedème acquis idiopathique histaminique, soit un angioedème acquis idiopathique non histaminique, lorsque celui-ci ne répond pas aux antihistaminiques. C'est dans ces angioedèmes acquis idiopathiques non histaminiques que l'acide tranexamique vient de démontrer son efficacité par une équipe française [8].

Enfin, une étude internationale récente s'intéresse plus particulièrement à ces patients ayant un angioedème acquis idiopathique non histaminique [9] et montre qu'ils font fréquemment plus de 5 crises par an avec une localisation préférentielle pour la face, la langue et la cavité buccale (68 et 56 % respectivement). Quarante-vingt-dix-neuf pour cent des patients, dans cette étude, répondent à l'acide tranexamique.

4. Syndrome de Schnitzler et vascularite urticarienne

L'urticaire, élément décisif devant le diagnostic d'un angioedème, est un motif fréquent de consultation en allergologie. Les causes d'urticaire chronique sont fréquentes mais certaines beaucoup plus rares, doivent cependant être connues des allergologues, du fait des conséquences thérapeutiques qu'elles impliquent. Parmi celles-ci le syndrome de Schnitzler est un syndrome auto-inflammatoire particulier, caractérisé par l'existence d'un rash urticarien, de fièvre récurrente et d'un pic monoclonal IgM. Il s'agit d'un syndrome auto-inflammatoire, car une étude récente vient de démontrer que ce syndrome était caractérisé par une production anormale et importante de cytokine pro-inflammatoire comme l'IL1, l'IL6 et le TNF, par les cellules mononucléées circulantes des patients atteints du syndrome de Schnitzler [10]. Cette découverte a permis de comprendre une avancée thérapeutique majeure, car ces patients auparavant étaient traités par corticoïdes avec une corticodépendance importante : l'anakinra, qui est un antagoniste récepteur de l'IL1. Dans l'étude présentée, l'anakinra était capable d'inhiber la sécrétion d'IL1, d'IL6 et de TNF par les cellules mononucléées circulantes

des patients atteints de Schnitzler, à la fois in vitro, lorsqu'il était ajouté au contact de ces cellules mononucléées ou également in vivo, un mois après le début du traitement chez 2 patients atteints de syndrome de Schnitzler [10].

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69:1267–74.
- [2] Gulen T, Hagglund H, Dahlen B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis – a single-centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014;44:121–9.
- [3] Alvarez-Twose I, Zanotti R, Gonzalez-de-Olano D, Bonadonna P, Vega A, Matito A, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:520–8.
- [4] Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:288–97 [quiz 3 p preceding 97].
- [5] Lefevre G, Copin MC, Staumont-Salle D, Avenel-Audran M, Aubert H, Taieb A, et al. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:255–66.
- [6] Chen YY, Khoury P, Ware JM, Holland-Thomas NC, Stoddard JL, Gurprasad S, et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1195–202.
- [7] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602–16.
- [8] Wintemberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, Kanny G, Jeandel PY, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol* 2014;178:112–7.
- [9] Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med* 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12304> [Epub ahead of print].
- [10] Launay D, Dutoit-Lefevre V, Faure E, Robineau O, Hauspie C, Sobanski V, et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. *PLoS One* 2013;8:e59327.