

Item 116 : Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
I Introduction	4
II Mécanismes fondamentaux.....	6
II.1 Tolérance du soi.....	6
II.1.1 La tolérance des lymphocytes T	7
II.1.2 Trois mécanismes additionnels.....	8
II.1.3 La délétion et l'anergie des lymphocytes B	8
II.1.4 L'autotolérance	9
II.2 Mécanismes de l'auto-immunisation	9
II.3 Mécanismes des lésions	10
II.3.1 Maladies par auto-anticorps ou avec auto-anticorps ?	10
II.3.2 Rôle des auto-anticorps.....	11
II.3.3 Rôle des lymphocytes T.....	12
III Aspects épidémiologiques.....	13
III.1 Incidence et prévalence.....	13
III.2 Sex ratio.....	14
III.3 Facteurs génétiques	14
III.4 Facteurs environnementaux.....	15
IV Aspects diagnostiques.....	17
IV.1 Diagnostic biologique	17
IV.1.1 Les auto-anticorps les plus pertinents	17
IV.1.1.1 Auto-anticorps anti-antigènes nucléaires.....	18
IV.1.1.2 Autres auto-anticorps non spécifiques d'organe.....	21
IV.1.2 Les autres éléments biologiques	27
IV.2 Diagnostic clinique	29
IV.2.1 Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe.....	29
IV.2.1.1 Lupus Érythémateux Aigu Disséminé (LEAD) ou Systémique (LES).....	29

IV.2.1.2	Sclérodermie	32
IV.2.1.3	Polymyosite et dermatopolymyosite	35
IV.2.1.4	Syndrome de Gougerot-Sjögren	36
IV.2.1.5	Syndrome de Sharp ou connectivité mixte	38
IV.2.1.6	Remarque sur les vascularites avec auto-anticorps	38
IV.2.2	Maladies auto-immunes spécifiques d'organe	39
IV.2.2.1	Les endocrinopathies dysimmunitaires.....	39
IV.2.2.2	La maladie cœliaque	44
V	Principes du traitement des maladies auto-immunes.....	46
VI	Surveillance au long cours d'une maladie auto-immune systémique	49
VI.1	Surveillance de la maladie	49
VI.2	Surveillance du traitement	50
VI.3	Évaluer le retentissement socio-professionnel et psychologique.....	51

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales pathologies auto-immunes d'organes et systémiques.
- Interpréter les anomalies biologiques les plus fréquentes observées au cours des pathologies auto-immunes.
- Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une maladie auto-immune.

I INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi. Il faut cependant savoir que la présence d'auto-anticorps, généralement à taux faible et non pathogènes, est un phénomène normal chez un sujet sain. Les Maladies Auto-Immunes (MAI) ne peuvent donc être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés, parmi lesquels le titre des auto-anticorps (aAc) est fondamental. Ces maladies peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus (comme les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie et le pemphigus) et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques (autrefois nommées collagénoses, terme limitatif et incorrect qu'il ne faudrait plus utiliser).

Principales maladies auto-immunes

Maladies auto-immunes non spécifiques d'organe :

- Lupus érythémateux disséminé
- Sclérodermie
- Dermatopolymyosite
- Polymyosite
- Syndrome sec de Gougerot-Sjögren
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome des anti-phospholipides

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe :

- Glandes endocrines
 - Thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow
 - Maladie d'Addison
 - Diabète insulo-dépendant
 - Polyendocrinopathies
- Tractus gastro-intestinal
 - Maladie de Biermer
 - Maladie cœliaque
- Rein
 - Syndrome de Goodpasture
- Muscle et nerfs
 - Myasthénie
 - Polyneuropathies
 - Guillain-Barré
 - Sclérose en plaques
- Œil

- Uvéite
- Ophtalmie sympathique
- Peau
 - Pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pelade, vitiligo
- Foie
 - Hépatites auto-immunes
 - Cirrhose biliaire primitive

Le prototype de ces dernières est le lupus érythémateux aigu disséminé ou systémique (LED, LEAD ou LES). La prévalence globale des MAI, même si certaines d'entre elles sont très rares, fait de ce groupe de maladies un problème de Santé publique, au même titre que les maladies cardiovasculaires et cancéreuses. Enfin, une meilleure compréhension de leur physiopathologie a permis des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles. Après un bref rappel indispensable des mécanismes fondamentaux, physiologiques et physiopathologiques, nous suivrons le plan fixé par l'intitulé de la question : aspects épidémiologiques, aspects diagnostiques (en insistant sur le diagnostic biologique et en ne prenant que quelques exemples pour illustrer le diagnostic clinique qui fait spécifiquement l'objet d'autres questions du programme) et principes du traitement. Nous concluons par la surveillance au long cours des MAI systémiques.

II MECANISMES FONDAMENTAUX

II.1 TOLERANCE DU SOI

La tolérance est un état de non-réponse immunitaire à un antigène, spécifique de cet antigène. C'est un phénomène actif, induit par un contact préalable avec l'antigène. Normalement, un organisme est tolérant à ses propres constituants : c'est la tolérance du soi ou auto-tolérance. Celle-ci implique les lymphocytes T et, à un moindre degré, les lymphocytes B.

Mécanismes de la tolérance du soi

Tolérance T :

- Délétion (centrale, intra-thymique)
- Mécanismes complémentaires :
 - Anergie (centrale ou périphérique)
 - Suppression
 - Ignorance

Tolérance B :

- Délétion (dans moelle osseuse)
- Anergie
- Défaut de coopération T

II.1.1 La tolérance des lymphocytes T

La tolérance des lymphocytes T est induite essentiellement dans le thymus par délétion clonale, pendant la maturation des clones T autoréactifs (c'est-à-dire dont les récepteurs, les TCR, peuvent reconnaître un épitope du soi).

Le répertoire T est en effet façonné par le double jeu des sélections positive, puis négative. Sans revenir sur la génération aléatoire de la diversité des TCR, il faut se rappeler que, dans un premier temps, dans le cortex thymique, les lymphocytes T ayant acquis des TCR fonctionnels vont être sauvés d'une mort programmée apoptotique si ces récepteurs reconnaissent avec une avidité suffisante les molécules du CMH exprimées sur les cellules épithéliales thymiques ; c'est la sélection positive ; elle concerne des cellules T CD4⁺/CD8⁺ qui deviennent alors des T CD4⁺ ou des T CD8⁺ selon qu'elles ont reconnu une molécule de classe II ou de classe I, respectivement. Dans un second temps, les cellules CD4⁺ ou CD8⁺ qui reconnaissent, semble-t-il avec une assez forte avidité, un épitope du soi présenté à la jonction cortico-médullaire par des cellules dendritiques ou des macrophages, en association avec une molécule du CMH, sont éliminées par apoptose : c'est la sélection négative ou délétion clonale.

Ainsi, la grande majorité des clones T autoréactifs sont éliminés. Cependant, certains d'entre eux échappent à la délétion clonale thymique, soit parce que l'autoantigène correspondant

n'est pas exprimé dans le thymus (autoantigènes séquestrés), soit parce que l'épitope en question n'est pas reconnu avec une avidité suffisante pour entraîner la délétion du clone.

II.1.2 Trois mécanismes additionnels

Trois mécanismes additionnels contribuent à l'autotolérance en contrôlant les clones T ayant échappé à la délétion clonale thymique.

- L'ignorance, ou indifférence des lymphocytes T, concerne les épitopes présentés par les cellules des tissus qui n'expriment pas de molécules du CMH : les lymphocytes T peuvent entrer en contact avec eux sans les « voir », puisqu'ils ne peuvent reconnaître qu'un complexe épitope-CMH. C'est par exemple le cas des hématies et du tissu adipeux.
- L'anergie est un état de non-réponse spécifique induit dans un lymphocyte T par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de costimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigènes (CD80, CD86). Ces molécules sont exprimées essentiellement par des cellules présentatrices activées ; en leur absence, le lymphocyte T n'est pas tué, mais fonctionnellement inactivé, anergisé.
- Le troisième mécanisme est le contrôle des clones T autoréactifs par des lymphocytes T suppresseurs.

II.1.3 La délétion et l'anergie des lymphocytes B

La délétion et l'anergie des lymphocytes B peuvent survenir au cours de leur maturation dans la moelle osseuse ou plus tard, dans les organes lymphoïdes secondaires, ganglions lymphatiques, rate, tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

La tolérance des lymphocytes B est moins efficace que celle des lymphocytes T. Cependant, la pleine activation des lymphocytes B nécessite, dans la majorité des cas, la coopération de cellules T. Donc, en l'absence de lymphocytes T autoréactifs fonctionnels, les lymphocytes B autoréactifs seront peu activés et ne sécréteront, au mieux, que des aAc dits naturels, d'isotype IgM, de faible titre, polyspécifiques et non pathogènes.

Autoanticorps naturels, autoanticorps pathologiques

	Autoanticorps naturels	Autoanticorps pathologiques
Spécificité	polyspécifiques	monospécifiques
Affinité	faible	forte
Isotypes	Ig M	Ig G > Ig M
Idiotypes	publiques	privés
Gènes VH	germinaux	mutés

II.1.4 L'autotolérance

Au total, l'autotolérance repose essentiellement sur la tolérance des lymphocytes T dont on peut penser qu'elle pourra être « court-circuitée » de différentes manières, fournissant alors aux lymphocytes B le 2^o signal nécessaire à la production de grandes quantités d'aAc potentiellement pathogènes.

II.2 MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNISATION

Les mécanismes conduisant à une production d'aAc pathogènes par une rupture durable de l'autotolérance sont mal connus. La contribution indiscutable de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux ainsi que les résultats obtenus dans les modèles expérimentaux de maladies auto-immunes montrent que cette rupture est multifactorielle. Les principaux mécanismes qui pourraient être impliqués, non mutuellement exclusifs, sont les suivants :

- Court-circuit des lymphocytes T auxiliaires tolérants : un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non-soi et un épitope du soi. Ainsi, des lymphocytes T reconnaissant un épitope étranger, non toléré, pourront coopérer avec des lymphocytes B dirigés contre l'épitope commun au soi et à l'antigène exogène, permettant ainsi aux lymphocytes B de produire de grandes quantités d'aAc. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité. De façon analogue, la modification physique (U V, chaleur) ou chimique (médicaments hapténiques) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation.

- L'expression anormale des molécules HLA de classe II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappé à la délétion et à l'anergie de reconnaître un autoantigène. Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression. Cela n'est pas suffisant expérimentalement pour induire une maladie auto-immune, mais dans la mesure où l'auto-immunisation est multifactorielle, ce mécanisme peut être un des éléments impliqués. Un défaut de contrôle par des cellules T suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation, comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T-suppressives constatés dans nombre de maladies auto-immunes.
- Une hyperactivité des lymphocytes T et/ou B est aussi évoquée et constatée dans certaines maladies auto-immunes, en particulier systémiques. Elle peut être due à une infection des lymphocytes B par le virus d'Epstein Barr, à une activation polyclonale par un super antigène d'origine infectieuse, à une réaction du greffon contre l'hôte chez un receveur de moelle osseuse, à un traitement par l'IL2 ou encore à un défaut d'apoptose. On peut, là aussi, souligner le caractère multifactoriel de l'auto-immunité-maladie, car si une infection EBV s'accompagne en effet de la production d'aAc, celle-ci est transitoire et ne conduit qu'exceptionnellement à une maladie auto-immune.
- Un défaut de contrôle par le réseau idiotypique est aussi suggéré par des modèles animaux et par l'efficacité du traitement de certaines auto-immunisations par les immunoglobulines intraveineuses dont on a pu montrer que les anticorps anti-idiotypes étaient parfois le principe actif.
- Enfin, le système immunitaire ne développe pas de tolérance vis-à-vis des autoantigènes séquestrés de l'œil, des testicules ou du cerveau. Une lésion traumatique de ces tissus peut conduire à une auto-immunisation.

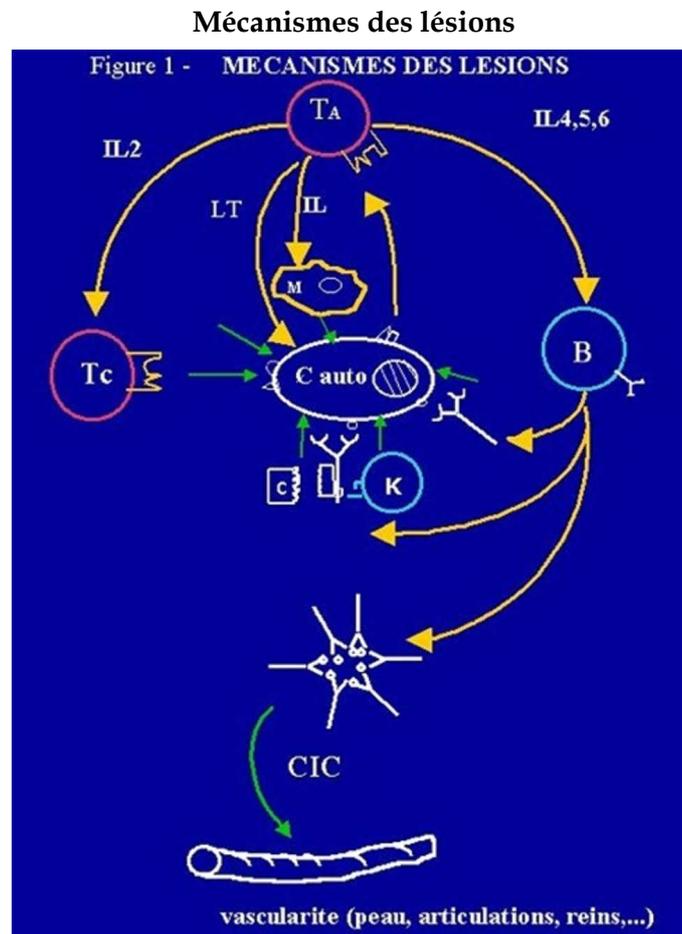
II.3 MECANISMES DES LESIONS

II.3.1 Maladies par auto-anticorps ou avec auto-anticorps ?

Les aAc sont, à ce jour, les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes ; cependant, pour certains d'entre eux, la question se pose de savoir s'ils sont la cause ou la conséquence des lésions observées. C'est pourquoi il est plus correct de définir les maladies auto-immunes comme des maladies avec aAc (avec des taux significatifs de certains aAc) plutôt que comme des maladies par aAc. La meilleure preuve de leur pathogénicité est donnée par l'efficacité du transfert de la maladie, ou au moins des symptômes, par le sérum d'un animal atteint à un animal sain. Chez l'homme, ce type de

preuve est apporté par la constatation du transfert transitoire de la maladie ou de ses symptômes par les aAc IgG de la mère au fœtus (lupus néonatal, hyperthyroïdie néonatale...).

II.3.2 Rôle des auto-anticorps



Les auto-Ac peuvent être responsables des lésions de plusieurs façons :

- en fixant et en activant le système du complément sur la membrane de la cellule portant l'antigène cible, provoquant la lyse de cette cellule (anémie hémolytique auto-immune) ;
- en opsonisant la cellule ou la structure portant l'autoantigène correspondant, provoquant ainsi sa destruction par les macrophages (purpura thrombopénique idiopathique) ;
- en modifiant le signal transmis par un récepteur cellulaire, soit dans le sens de l'activation, comme les anti-récepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow, soit dans celui de l'inhibition, comme les anti-récepteurs de l'acétylcholine dans la

myasthénie qui participent avec d'autres mécanismes au blocage de la plaque motrice ;

- en provoquant la formation durable de Complexes Immuns Circulants (CIC) qui pourront se déposer dans les vaisseaux et entraîner des lésions de vascularite dans divers organes, sans rapport avec la spécificité tissulaire des auto-anticorps (lupus érythémateux systémique) ;
- en formant in situ des complexes immuns générant une réponse inflammatoire et une altération de l'organe cible (pemphigus, pemphigoïde, syndrome de Goodpasture).

II.3.3 Rôle des lymphocytes T

Des lymphocytes T peuvent aussi, et ce de manière conjointe ou isolée, être directement responsables des lésions de certaines maladies auto-immunes. Ceci a été démontré dans des maladies auto-immunes expérimentales comme l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) et le Diabète InsulinoDépendant (DID) de la souris NOD, par exemple, où la maladie n'est pas transmissible par le sérum, mais seulement par les lymphocytes T. C'est probable, mais moins facile à prouver, dans certaines maladies auto-immunes humaines comme la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et le DID.

III ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

III.1 INCIDENCE ET PREVALENCE

Prévalence des principales MAI (pour 105 habitants)

Polyarthrite rhumatoïde	500 (H) à 4000 (F)	75 à 90 % = F
Pathologies thyroïdiennes auto-immunes	100 (H) à 1000 (F)	90 % = F
Maladie cœliaque	100 à 500	
Diabète insulino-dépendant	200 à 300	
Syndrome de Gougerot-Sjögren	100 à 500	90 % = F
Lupus érythémateux aigu disséminé	15 à 20	70 à 95 % = F
Pemphigoïde bulleuse	10 à 20	
Cirrhose biliaire primitive	10 à 15	90 % = F
Sclérodermie	3 à 25	75 % = F
Polymyosites et dermatomyosites	6 à 7	
Myasthénie	5	
Granulomatose de Wegener	2 à 3	
Syndrome de Goodpasture	<1	
Polychondrite atrophiante	<1	
Fasciite à éosinophiles	<1	
Maladie de Biermer	?	
HAI	0,5	
Pemphigus vulvaire	0,13	

L'épidémiologie des maladies auto-immunes reste difficile à déterminer avec précision, car il faut éviter les biais de sélection liés au regroupement des patients dans les grands centres hospitaliers. Par exemple, les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont extrêmement fréquentes avec une prévalence de l'ordre de 1 % chez la femme qui est touchée 5 à 10 fois

plus souvent que l'homme. La polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren sont aussi des maladies systémiques fréquentes. La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est de 1000 à 4000 pour 100 000 habitants chez la femme et 300 à 1000 pour 100 000 habitants chez l'homme. Pour le syndrome de Gougerot-Sjögren, la prévalence est de 100 à 500 cas pour 100 000 habitants. Le diabète insulino-dépendant est aussi une maladie fréquente avec une prévalence de 200 à 300 pour 100 000 habitants. La prévalence de la maladie coéliqua paraît largement sous-estimée (100 à 200 pour 100 000 habitants) puisque des études récentes de dépistage des formes frustes la situent à près de 1/200 ! Le lupus érythémateux systémique est une maladie beaucoup plus rare avec une prévalence de 15 à 50 pour 100 000 habitants. Il en est de même pour la sclérodémie qui a une prévalence d'environ 20 pour 100 000 habitants. L'incidence de la sclérodémie est cependant probablement sous-estimée, car les premiers symptômes ne sont souvent rattachés à la maladie que plusieurs années plus tard. La prévalence de la dermatopolymyosite est d'environ 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Au total, une meilleure efficacité diagnostique, l'augmentation de la durée de vie des populations et la diminution de la mortalité des maladies auto-immunes les plus sévères, grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique, donnent à ce groupe de pathologies une prévalence globale de 5 à 10 %, ce qui en fait un problème de Santé publique important que l'on situe juste derrière les cancers et les maladies cardiovasculaires.

III.2 SEX RATIO

De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme. Dans le lupus érythémateux systémique, la prédominance féminine est très nette avec un sex ratio de 9 pour 1. Pour la sclérodémie, la prédominance féminine est de 3 à 6 femmes pour 1 homme. Ces maladies s'observent à tout âge mais, chez la femme, préférentiellement en période d'activité ovarienne, avec un pic de fréquence entre 10 et 40 ans pour le lupus érythémateux systémique et entre 30 et 50 ans pour la sclérodémie. Le syndrome de Gougerot-Sjögren touche les femmes dans 90 % des cas et s'observe surtout autour de la période de la ménopause (âge moyen lors de l'apparition du premier symptôme : 43 ans).

III.3 FACTEURS GENETIQUES

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs propres à l'individu (facteurs génétiques et endocriniens) et des facteurs d'environnement. L'existence d'une prédisposition génétique est démontrée par les formes familiales de maladies auto-

immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes (la fréquence des formes familiales du lupus érythémateux systémique est évaluée à environ 8 %) et surtout par la concordance de ces maladies chez les jumeaux monozygotes (25 % et 30 % de concordance dans le lupus et le diabète insulino-dépendant, respectivement). Cependant cette concordance n'est que partielle, ce qui suggère le rôle d'autres facteurs, en particulier l'environnement.

Les facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes ont initialement concerné certains phénotypes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Leur implication comme terrain génétique favorisant l'émergence de maladies auto-immunes est variable selon les maladies étudiées. Certains allèles de DR1 (DRB1*01...) et DR4 (DRB1*0401, 0404 et 0405) sont des facteurs de risque pour la polyarthrite rhumatoïde, les allèles de susceptibilité codant pour une séquence d'acides aminés commune en position 70-74 de la chaîne DRβ. Dans le cas du diabète insulino-dépendant les allèles DR3 et DR4 (surtout s'ils sont associés) et plus encore certains allèles DQB1 sont des gènes de susceptibilité, avec un rôle favorisant ou protecteur en fonction de la séquence de la molécule codée. 90 % des patients ayant une maladie cœliaque expriment l'allèle DQ2 (DQ2=DQA1*0501/DQB1*02..).

L'implication des gènes du CMH est par contre plus faible, bien que significative, pour la plupart des autres maladies auto-immunes ; c'est par exemple le cas pour DR2 ou DR3 dans le lupus érythémateux systémique (38 % des LES possèdent DR3, contre 20 % chez les témoins).

Les déficits en fractions précoces du complément (C1q, C1r, C1s, C2 et C4) sont associés à une incidence accrue de maladies auto-immunes : déficit homozygote en C4 (75 % de lupus), en C1q (90 % de lupus). Le déficit en immunoglobulines A est également fréquemment associé à des désordres auto-immuns (maladie cœliaque, par exemple).

Actuellement d'autres gènes sont en étude au cours des maladies auto-immunes, comme les gènes de certains récepteurs des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T, des gènes de cytokines et des gènes régulant les phénomènes d'apoptose (Fas ligand, bcl2...) ou l'activation lymphocytaire (CTLA-4, CD40 ligand...).

Au total, la susceptibilité aux maladies auto-immunes est polygénique, ce que confirment les études en cours dans les modèles animaux : 7 à 10 loci sont impliqués dans la susceptibilité à l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale ; il en est de même pour le diabète insulino-dépendant et le lupus murin.

III.4 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Parmi les facteurs d'environnement incriminés, l'implication des infections est suggérée par de nombreux arguments indirects, comme, par exemple, une fréquence anormalement élevée d'anticorps antiviral d'Epstein-Barr dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en

plaques. Il existe aussi, pour ces deux maladies, un gradient géographique de fréquence Sud / Nord qui ne peut se résumer à la seule contribution de facteurs génétiques, suggérant là encore l'implication de facteurs environnementaux. Plus pertinentes sont les communautés de structures entre bactéries et auto-antigènes qui rendent compte de la pathogénie de l'arthrite aux adjuvants du rat (communauté de structure entre *Mycobacterium tuberculosis* et la membrane synoviale des articulations) et de celle du rhumatisme articulaire aigu de l'homme (communauté de structure entre la protéine M du streptocoque et l'endocarde). Cependant de tels arguments directs sont rares et les infections ne sont sans doute pas, à elles seules, responsables de maladies auto-immunes.

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est démontré dans les modèles expérimentaux animaux. Dans l'espèce humaine, la survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance. La grossesse et les traitements inducteurs de l'ovulation peuvent aggraver un lupus érythémateux systémique (grossesse ou post-partum immédiat). De façon générale, les œstrogènes sont impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité, avec les mêmes réserves que celles déjà citées concernant le rôle des infections : ce sont probablement des facteurs déclenchants qui révèlent la présence d'un terrain auto-immun sous-jacent.

Les rayons ultraviolets sont également capables de déclencher une maladie auto-immune et on connaît le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus.

De même, certains médicaments induisent l'apparition d'aAc et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes (le modèle classique est celui du traitement par procainamide dans l'apparition d'un lupus érythémateux systémique). Des médicaments plus récemment utilisés comme l'interféron alpha (prescrit par exemple dans le traitement des hépatites virales) et les anti-tumor necrosis factors alpha peuvent induire une auto-immunité biologique qui peut même parfois s'accompagner de manifestations cliniques.

L'exposition professionnelle à des substances toxiques a été impliquée dans la survenue d'une sclérodermie. L'exposition à la silice est parfois retrouvée chez les patients présentant une sclérodermie. Les sujets en contact avec du chlorure de vinyle peuvent développer un syndrome de Raynaud avec sclérose cutanée et une acro-ostéolyse. La recherche d'un facteur d'environnement doit donc être systématique lors du diagnostic de sclérodermie, surtout si elle survient chez un homme. Enfin, la sclérodermie et la dermatopolymyosite sont parfois associées à un cancer et sont alors considérées comme des syndromes paranéoplasiques. Ces deux maladies imposent donc la recherche d'une néoplasie sous-jacente.

IV ASPECTS DIAGNOSTIQUES

IV.1 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

IV.1.1 Les auto-anticorps les plus pertinents

Les aAc sont les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes. Ils sont utiles dans trois circonstances : établir un diagnostic difficile, poser le diagnostic étiologique d'un syndrome ou suivre l'évolution d'une maladie auto-immune sous traitement. Par contre, ils ne peuvent pas servir d'outil de dépistage d'une maladie auto-immune donnée au sein de l'ensemble d'une population du fait de la faible prévalence de la maladie considérée et de la présence de quelques porteurs sains d'aAc dans la population normale.

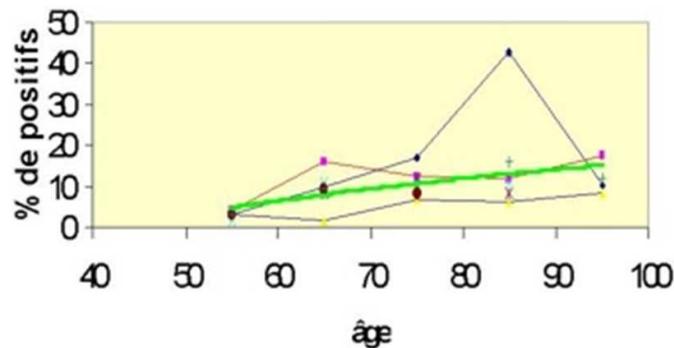
Auto-anticorps chez l'individu sain

Spécificité	%
Anti-cellules pariétales gastriques	3-5 %
Anti-mitochondries	1-4 %
Anti-muscle lisse	3-6 %
Anti-thyroperoxydase	7 %
Anti-thyroglobuline	2-23 %
Facteur rhumatoïde	4-14 %
Anti-nucléaires	2-5 %
Anti-phospholipides	2-15 %

L'existence de l'auto-immunité « physiologique », qui se traduit par des taux faibles ou très faibles d'aAc chez l'individu normal, permet de bien comprendre la notion de seuil : un titre d'aAc inférieur à ce seuil n'aura pas de signification pathologique. Ce seuil est variable d'un aAc à un autre, selon la technique utilisée pour sa détection et, éventuellement, selon le sexe et l'âge (figure) ; il doit être signalé par le biologiste et pris en compte par le clinicien.

Anti-noyaux et vieillissement

Figure 2 - **anti-noyaux et vieillissement**



Nous n'envisagerons ici que les aAc les plus pertinents sur le plan du diagnostic ; successivement les aAc anti-antigènes nucléaires, non spécifiques d'organe, les autres aAc non spécifiques d'organe et les aAc spécifiques d'organe ou, du moins, associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

IV.1.1.1 Auto-anticorps anti-antigènes nucléaires

La recherche d'aAc anti-noyaux des cellules (AN) est le test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les maladies auto-immunes systémiques. Ce test utilise actuellement des cellules d'origine cancéreuse (HEp2) fixées sur une lame et la présence d'anticorps anti-nucléaires est révélée par une technique d'immunofluorescence indirecte. La positivité du test indique la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires que l'on pourra ensuite caractériser par d'autres techniques. On peut déjà apprécier le type de fluorescence (homogène souvent associée à la présence d'anticorps anti-histone ou anti-ADN, périphérique plus évocatrice de la présence d'anti-ADN, mouchetée associée à la présence d'anticorps reconnaissant diverses nucléoprotéines solubles comme les Sm, les RNP, SS-A et SS-B et enfin nucléolaire ou centromérique au cours de la sclérodermie). Il faut aussi apprécier le titre des AN qui se définit par l'inverse de la dernière dilution du sérum testé pour laquelle ils restent positifs. Le seuil est fixé autour de 80 ou 100, voire plus haut, chez l'individu âgé, surtout la femme. Dans le lupus systémique, les AN sont présents dans plus de 90 % des cas et ils ont souvent des titres supérieurs à 500. Ces aAc peuvent toutefois être également observés dans d'autres maladies auto-immunes systémiques avec une fréquence assez élevée.

Les données de la littérature sont très discordantes (variations techniques, biais de recrutement, etc...) : de 13 à 96 % (!) au cours des sclérodermies, de 40 à 70 % dans le

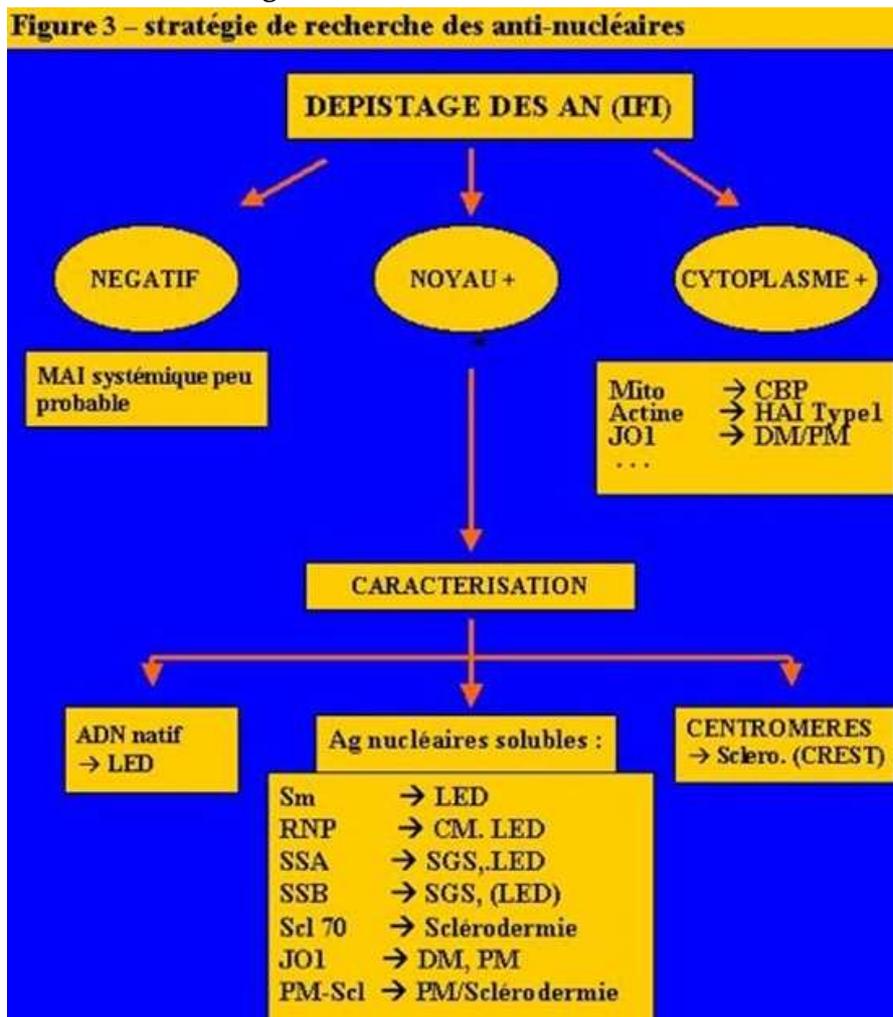
Syndrome de Gougerot-Sjögren, de 15 % à 30 % dans les dermatopolymyosites, de 30 à 70 % dans la Polyarthrite Rhumatoïde, et de 100 % dans les Connectivites Mixtes. Il peut aussi être positif, mais en général à des titres faibles de l'ordre de 100 ou 200, dans diverses maladies (leucémies, cancers, infections virales..) et même chez des sujets normaux, surtout âgés. C'est donc, vis à vis du lupus systémique, un test très sensible mais peu spécifique.

La mise en évidence d'anticorps anti-ADN natif (ADNn) est le signe biologique le plus spécifique du lupus systémique. Le test de référence est le test radio-immunologique de Farr, mais d'autres sont couramment utilisés comme le test d'immunofluorescence indirecte sur le kinétoplaste de *Crithidia luciliae* ou des tests ELISA. Le test de Farr est positif chez 50 à 95 % des sujets atteints de lupus systémique. Plus souvent positive en phase active qu'en phase inactive de la maladie, la détection d'anticorps anti-ADNn peut se négativer sous traitement et est donc utile au suivi thérapeutique. Ces anticorps ne sont qu'exceptionnellement positifs dans d'autres maladies que le lupus systémique et constituent donc un test très spécifique et assez sensible.

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA, pour « extractable nuclear antigens » ou anti-ECT, pour extraits cellulaires thymiques) reconnaissent des protéines non basiques et relativement solubles dans les tampons salins. Nombre de ces protéines solubles sont liées à des petits ARN riche en uridine, présents dans le nucléoplasme, le nucléole mais aussi, pour certains, le cytoplasme. Cette catégorie regroupe principalement les anticorps anti-Sm, -RNP, -SS-A(Ro), -SS-B(La), -PMScl, -JO1 et -Scl70. La recherche de ces anticorps n'est indiquée, en règle, que lorsque le dépistage des AN par immunofluorescence s'est révélé positif. Elle fait appel à des techniques d'immunoprécipitation complétées de plus en plus souvent par des techniques immunoenzymatiques pour leur caractérisation. Les anticorps anti-Sm ne se rencontrent guère que dans le lupus systémique, dont ils sont très spécifiques, mais leur sensibilité est faible (20 à 30 %). Les anti-RNP ne sont pas spécifiques d'une maladie auto-immune mais ils sont presque toujours positifs (93 à 100 % des cas) dans les Connectivites Mixtes (CM) où leur négativité doit faire discuter la justesse du diagnostic. Ils sont en effet présents dans seulement 30 à 40 % des cas de lupus systémique et 15 à 20 % des cas de sclérodémie. Au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), les anticorps anti-SS-A et anti-SS-B s'observent dans 40 à 60 % des cas ; mais, dans le lupus systémique, les anticorps anti-SSA sont présents dans 25 à 35 % des cas et les anticorps anti-SS-B dans 10 % des cas ; les anticorps anti-SS-B sont donc un peu plus spécifiques du SGS, mais très peu sensibles. L'intérêt des anticorps anti-SS-A réside plutôt dans les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire que l'on peut observer chez les nouveau-nés issus de mères anti-SS-A positives ; cependant, même dans ce cas, cet accident ne survient que dans environ une grossesse sur 20. Les anticorps anti-SS-A cytoplasmiques peuvent échapper au dépistage des AN par immunofluorescence ; il est donc légitime de les rechercher même si les AN sont négatifs, dans les cas suivants : a) suspicion de lupus néonatal ou de Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV) congénital, b) avortements à répétition, c) grossesse à risque de a ou b, et d) Lupus Cutané Subaigu (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale). Les

anticorps anti-PM-Scl s'observent plutôt au cours d'une forme mixte de polymyosite avec sclérodermie. Les anticorps anti-JO1 (dirigés contre une sous-unité de l'histidyl-tRNA synthétase) s'observent au cours des dermatomyosites ou polymyosites (@ 20 % des cas ; surtout ceux qui comportent une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse). Les anticorps anti-Scl 70, dirigés contre l'ADN topoisomérase I, sont spécifiques de la sclérodermie systémique et s'observent dans 20 à 50 % des cas (ils se révèlent habituellement par une fluorescence mouchetée). Enfin, les anticorps anti-centromères sont presque spécifiques d'une forme particulière de Sclérodermie, le syndrome de CREST (qui associe des calcifications sous cutanées, un syndrome de Raynaud, une atteinte œsophagienne (esophagus en anglais d'où le E de l'acronyme), une sclérodactylie et des télangiectasies). En résumé, la recherche des AN est le test de dépistage des maladies auto-immunes systémiques, les anticorps anti-ADN natif et les anticorps anti-Sm sont spécifiques du lupus systémique et les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles sont des marqueurs plus ou moins spécifiques d'entités nosologiques dont le diagnostic clinique est souvent malaisé, d'où leur utilité.

Stratégie de recherche des antinucléaires



IV.1.1.2 Autres auto-anticorps non spécifiques d'organe

4. 1. 1. 2. 1 - Anticorps anti-phospholipides

Les anticorps anti-phospholipides représentent une famille très hétérogène d'aAc qui font partie intégrante de la définition du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Ce syndrome associe des thromboses, des avortements ou des pertes fœtales répétés et des anticorps anti-phospholipides. Les principaux sont les anti-cardiolipide (ACL), les anticoagulants circulants (ACC) et les anticorps anti- bêta 2 glycoprotéine 1 (A β 2GP1) :

Les ACL sont mis en évidence par un test de type ELISA. Ils sont fréquents dans le lupus systémique, surtout si celui-ci est compliqué d'un SAPL (dit SAPL secondaire), ainsi que dans le SAPL isolé (dit primaire). Les ACL se rencontrent aussi dans nombre de maladies infectieuses auquel cas ils ne s'accompagnent pas de thromboses, ce qui rend leur présence peu spécifique. Les ACL du lupus et du SAPL se distinguent de ceux que l'on rencontre dans les infections car ils persistent pendant plus de 3 mois à des taux relativement élevés et sont d'isotype IgG.

Les anticoagulants circulants de type lupique, ou lupus anticoagulants, ainsi nommés parce qu'ils ont initialement été mis en évidence chez des patients lupiques, sont des anticorps antiphospholipides induisant un allongement des tests de coagulation in vitro. Vis-à-vis du SAPL, ils ont à peu près la même sensibilité que les ACL, mais leur recherche en est complémentaire, car ils peuvent être seuls positifs, et réciproquement.

Les anti- β 2GP1 ne se rencontrent guère dans les infections et sont donc plus spécifiques du SAPL vis-à-vis duquel ils sont cependant moins sensibles que les ACL ou les ACC.

4. 1. 1. 2. 2 - Facteurs Rhumatoïdes

Les Facteurs Rhumatoïdes (FR) sont des aAC dirigés contre le fragment constant Fc des IgG humaines et/ou animales. On les détecte et on les dose par le test au latex, dans lequel les FR de classe IgM agglutinent des particules de latex ou de polystyrène recouvertes d'IgG humaines, et par la réaction de Waaler-Rose, où ces anticorps agglutinent des hématies humaines Rh - recouvertes d'anticorps de lapin anti hématies humaines. Ces tests d'agglutination ne détectent pratiquement pas les éventuels FR d'isotype IgA ou IgG, mais sont, en pratique, suffisants pour le diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde. La sensibilité et la spécificité des FR dépendent beaucoup du contexte clinique : la sensibilité est d'environ 80 % dans une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis quelques années mais seulement de l'ordre de 30 % dans les premiers mois de la maladie (contre 0 à 6 % chez les sujets sains) ; la spécificité est médiocre (40 %) si le contexte clinique est mal ciblé (fièvre, baisse de l'état général, arthralgies diffuses), mais bonne (80 %) s'il s'agit de polyarthrites. En effet, les FR sont fréquents dans les maladies infectieuses chroniques et non exceptionnels dans

d'autres maladies auto-immunes et chez les sujets sains (0 à 6 %), surtout âgés. Des titres élevés de FR semblent être associés à un mauvais pronostic.

4. 1. 1. 2. 3 - Anticorps anti-mitochondries

Les anticorps anti-mitochondries les plus fréquemment rencontrés et les plus utiles sont révélés et dosés en routine par immunofluorescence sur des coupes de foie, de rein et d'estomac de rat ou de souris (on parle de « triple substrat », dans lesquelles les anticorps se fixent sur le cytoplasme des cellules riches en mitochondries. L'antigène cible est le plus souvent une sous-unité de 70 kD de la pyruvate deshydrogénase. Ces anticorps, à un titre supérieur ou égal à 80, sont très caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive (CBP), avec une sensibilité de l'ordre de 90 à 99 %, ainsi qu'une très bonne spécificité, puisqu'on ne les trouve que rarement ailleurs. Il s'agit donc d'Ac non spécifiques d'organe qui sont cependant très spécifiques d'une maladie auto-immune limitée au foie.

4. 1. 1. 2. 4 - Anticorps anti-muscles lisses

Les anticorps anti-muscles lisses les plus intéressants en clinique sont les anticorps anti-actine qui, à un titre supérieur ou égal à 80, sont très spécifiques des hépatites chroniques auto-immunes (en particulier des hépatites auto-immunes de type 1), avec une grande sensibilité.

On les détecte par immunofluorescence sur « triple substrat », où ils se fixent sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins, et on les caractérise par immunofluorescence sur cellules HEp2 où ils se fixent sur les filaments d'actine du cytosquelette. Les autres antigènes du cytosquelette sont la cible d'auto-anticorps de moindre intérêt car beaucoup moins spécifiques.

4. 1. 1. 2. 5 - Anticorps anti-microsomes

Les anticorps anti-microsomes de Foie et de Rein (ou anti-MFR ou encore anti-LKM pour Liver/Kidney Microsomes, ou encore anti-Reticulum Endoplasmique) sont aussi détectés par immunofluorescence sur « triple substrat ». Les plus utiles en clinique sont les anti-LKM1, dirigés contre le cytochrome P450 2D6, et rencontrés dans les hépatites auto-immunes de type 2 (titre supérieur ou égal à 80 dans 80 % des cas), mais aussi dans l'hépatite virale C (1 à 5 %) et dans les hépatites induites par l'halotane (25 %).

4. 1. 1. 2. 6 - Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ou ANCA pour anti-Neutrophil Cytoplasm Antibodies) sont révélés par immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires neutrophiles étalés sur une lame de verre et fixés par l'éthanol. Deux aspects prédominant : un marquage du cytoplasme définissant les cANCA (cytoplasmic ANCA) avec une fluorescence clairement cytoplasmique et granulaire ; ils correspondent le plus souvent à des anticorps anti-protéinase 3 que l'on peut caractériser et doser par ELISA et qui sont très spécifiques de la granulomatose de Wegener (sensibilité autour de 66 % et spécificité autour de 98 %). Fait intéressant, le titre des cANCA diminue quand le traitement est efficace, mais la valeur prédictive de rechute attribuée à une remontée du titre est discutée. Le deuxième aspect est moins spécifique : il s'agit, sur des polynucléaires fixés à l'éthanol (mais pas si la fixation est réalisée en formol), d'un marquage périnucléaire définissant les pANCA (perinuclear ANCA) dont la cible est, une fois sur deux environ, la myéloperoxydase.

De très nombreuses autres enzymes des polynucléaires peuvent être la cible d'auto-anticorps de type ANCA, qui peuvent également survenir de façon secondaire à une inflammation aiguë, par exemple dans le cadre d'une infection. Les anticorps anti-myéloperoxydase, et, à un moindre degré, les anticorps anti-protéinase 3, sont des marqueurs sensibles d'autres vascularites systémiques telles que la polyangéite microscopique, le syndrome de Churg et Strauss et la glomérulonéphrite sclérosante pauci-immune. Dans le syndrome de Goodpasture, les anticorps anti-membrane basale glomérulaire sont associés une fois sur deux à des ANCA.

4. 1. 1. 2. 7 - Auto-anticorps associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Nous décrirons sous ce titre des aAc spécifiques de tissus et en rapprocherons les anti-gliadine parce qu'ils sont associés à la maladie cœliaque.

4. 1. 1. 2. 8 - Anticorps antithyroïdiens

Les anticorps anti-Thyroglobuline (TG) et les anticorps anti-thyropéroxydase (TPO) se dosent par ELISA et les anticorps anti-récepteurs de la TSH, par une technique radio-immunologique.

Les anticorps anti-TPO sont pratiquement constants dans la thyroïdite de Hashimoto (titres élevés) et dans le myxoedème primitif et très fréquents dans la maladie de Basedow (75 %). Les anticorps anti-TG sont un peu moins sensibles (85 et 50 %, respectivement) et exceptionnellement isolés ; leur recherche n'est donc indiquée que devant des anticorps anti-TPO négatifs dans un contexte où une thyroïdite auto-immune est néanmoins

suspectée. Les anticorps anti-TG et anti-TPO sont positifs chez 4 à 8 % des sujets sains et plus encore chez la femme et après 60 ans. Ils sont assez souvent positifs dans d'autres maladies auto-immunes, sans que l'atteinte fonctionnelle de la glande thyroïde soit fréquente.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont de bons éléments de diagnostic de la maladie de Basedow car ils sont présents à des titres élevés dans 90 % des cas, alors que leur présence est rare dans les autres thyroïdites et exceptionnelle chez les sujets sains.

Ces auto-anticorps sont clairement pathogènes, car ils stimulent le récepteur de la TSH sur les thyrocytes, mimant l'action de l'hormone et sont associés à des taux sériques très bas de celle-ci. L'activation cellulaire qu'ils induisent est responsable de l'hyperthyroïdie observée dans la maladie de Basedow. Dans de très rares cas, les anticorps anti-récepteurs de la TSH peuvent être bloquants et responsables alors d'une hypothyroïdie associée à des taux très élevés de TSH circulante. Ces IgG traversent le placenta et peuvent entraîner une hyperthyroïdie néonatale transitoire (dans seulement 1 à 5 % des cas).

4. 1. 1. 2. 9 - Anticorps anti-peau

Ce sont de bons éléments de diagnostic dans les maladies auto-immunes bulleuses. Leur pathogénicité a souvent été démontrée et leurs cibles identifiées. Ils sont dépistés, au laboratoire, par des tests d'immunofluorescence soit directe, sur une biopsie de peau lésée, soit indirecte, sur des coupes de peau humaine ou de lèvre de lapin. Les anticorps anti-substance intercellulaire (inter-kératinocytaires) définissent le groupe des Pemphigus (pemphigus vulgaire, pemphigus superficiel et pemphigus paranéoplasique), tandis que les anticorps dirigés contre la jonction dermo-épidermique se rencontrent dans les Pemphigoïdes (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde gestationis), la dermatose à IgA linéaires et l'épidermolyse bulleuse acquise.

4. 1. 1. 2. 10 - Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

Le dosage des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH) est un dosage radio-immunologique. La présence des anti-RACH est très spécifique de la myasthénie. Sa sensibilité est moyenne dans la myasthénie oculaire (50 à 60 %) et excellente dans la myasthénie généralisée (80 à 95 %). La corrélation des titres avec l'activité de la maladie rend ce test utile au suivi thérapeutique. Ces anticorps sont pathogènes, comme en témoignent, entre autres, les syndromes myasthéniques transitoires observés chez 10 à 20 % des nouveau-nés de mère myasthénique.

4. 1. 1. 2. 11 - Anticorps anti-estomac

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-Facteur Intrinsèque sont associés à la gastrite atrophique de type A et à l'anémie de Biermer qui paraît en découler par défaut d'absorption de la vitamine B12. Les anticorps anti-cellules pariétales sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupes d'estomac de rat ou de souris ; ils reconnaissent l'ATPase H⁺/K⁺ dépendante (ou pompe à protons) ; Ils sont très fréquents dans l'anémie de Biermer (70 à 100 %), un peu moins dans la gastrite atrophique (20 à 50 %) et surtout peu spécifiques puisque on en trouve fréquemment dans les endocrinopathies auto-immunes, notamment thyroïdites et DID, dans les cancers gastriques (20 à 40 %) et même chez les sujets sains, surtout âgés (5 à 15 %). Les anticorps anti-Facteur Intrinsèque sont, par contre, des marqueurs très spécifiques de l'anémie de Biermer, mais leur sensibilité est plus faible (50 à 70 % des patients).

4. 1. 1. 2. 12 - Anticorps anti-membrane basale glomérulaire

Les anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) sont, au mieux, détectés par immunofluorescence directe sur la ponction biopsie rénale des patients atteints de syndrome de Goodpasture ; un dépôt linéaire d'IgG est très spécifique de cette maladie. Ces anticorps peuvent aussi être recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupes de reins humains ou simiens ainsi que par ELISA. Ces anticorps reconnaissent aussi le même épitope sur la membrane alvéolaire pulmonaire, ce qui explique l'habituelle atteinte pulmonaire de ce syndrome.

4. 1. 1. 2. 13 - Anticorps antisystème nerveux

Les anticorps anti-MAG (myelin associated glycoprotein) sont des IgM monoclonales associées à des neuropathies sensitives ou sensitivomotrices démyélinisantes. On ne les recherche donc que dans le cadre de neuropathies associées à une IgM monoclonale sérique. Les anticorps anti-gangliosides sont dirigés contre des glycolipides ubiquitaires dont le Système Nerveux est particulièrement riche. Les plus fréquemment observés en clinique sont les anticorps anti-GM1. Des IgM (polyclonales) anti-GM1 peuvent être détectées chez 30 à 50 % des patients atteints de Neuropathies Motrices Multifocales avec Bloc de Conduction. Ces auto-anticorps ont un grand intérêt pronostic car leur présence prédit une sensibilité de la neuropathie au traitement par des immunoglobulines intraveineuses.

4. 1. 1. 2. 14 - Auto-anticorps associés au diabète

Parmi les nombreux auto-anticorps associés au Diabète InsulinoDépendant auto-immun (DID), quatre méritent une mention spéciale : les anticorps dirigés contre les cellules b des îlots de Langerhans (ou ICA pour islet cell antibody, objectivés par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas, les anticorps anti-Glutamic Acid Decarboxylase (ou-anti-GAD), les anticorps anti-IA-2 dirigés contre une protein-tyrosine-phosphatase des îlots de Langerhans et les anticorps anti-insuline.

La recherche des ICA est la technique originale ; elle détecte les anticorps anti-GAD et les anticorps anti-IA-2, mais pas les anticorps anti-insuline qui peuvent être les premiers à apparaître. La mise en évidence d'anticorps anti-insuline n'a aucune valeur si le patient a reçu un traitement par insuline. Les anticorps anti-GAD (présents dans 80 % des cas au début de la maladie), anti-IA-2 et anti-insuline (présents dans 50 % des cas au début de la maladie) sont plus fiables et intéressent le clinicien à deux titres : la présence d'au moins un de ces trois auto-anticorps affirme l'étiologie auto-immune d'un diabète et, chez les sujets à risque (enfant ou germain d'un patient atteint de DID ayant un des génotypes HLA de susceptibilité-cf.chap 3.3), a une valeur prédictive du développement d'un DID d'autant plus élevée qu'elle est associée à un ou deux autres autoanticorps. Malheureusement, à ce jour, cette prédiction ne peut pas être suivie d'une thérapeutique préventive efficace. Ces anticorps ne semblent pas avoir d'intérêt dans le suivi thérapeutique : ils tendent spontanément à disparaître au cours de l'évolution de la maladie, lorsque les îlots de Langerhans sont totalement détruits et qu'il n'y a plus d'auto-antigènes. Seuls les anticorps anti-GAD peuvent persister car l'enzyme qu'ils reconnaissent est présente dans d'autres tissus que le pancréas.

4. 1. 1. 2. 15 - Auto-anticorps associés à la maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie complexe. D'une part, c'est une intolérance au gluten, caractérisée par la présence d'anticorps anti-gliadine (qui ne sont pas des aAc), d'isotype IgG et surtout IgA. D'autre part, c'est une maladie auto-immune avec des réponses IgG et surtout IgA contre l'endomysium des fibres musculaires lisses et la réticuline. Le principal autoantigène reconnu par les anticorps anti-endomysium est la transglutaminase tissulaire (tTG). Les IgA anti-endomysium et les IgA anti-tTG sont les aAc les plus sensibles (85 à 100 %) et les plus spécifiques (95 à 100 %) vis-à-vis de la maladie cœliaque et de la dermatite herpétiforme qui en est probablement la forme cutanée. Les anticorps anti-endomysium se recherchent par immunofluorescence indirecte sur coupes d'œsophage de singe qui est actuellement la meilleure technique validée. Cependant elle n'est pas toujours facile à interpréter, relativement lourde à mettre en œuvre et semi-quantitative. La recherche des IgA anti-transglutaminase en ELISA semble constituer une alternative intéressante, notamment pour le dépistage des formes frustes, dépistage nécessaire car il justifie la mise

en place d'un régime sans gluten. Les anticorps anti-gliadine, si l'on dose les IgG et les IgA, ont une sensibilité à peu près équivalente aux IgA anti-endomysium, mais une spécificité insuffisante : on en rencontre dans la Polyarthrite Rhumatoïde, des hépatopathies, et certaines néphropathies. Ils semblent cependant intéressants, d'une part chez les enfants de moins de 2 ans chez lesquels les IgA anti-gliadine pourraient apparaître avant les IgA anti-endomysium et, d'autre part, en cas de déficit en IgA où seules des IgG anti-gliadine peuvent être présentes. Les anticorps anti-réticuline se sont avérés moins sensibles et moins spécifiques (mais ce point est encore discuté) que les anticorps anti-endomysium. Enfin, le titre des anticorps anti-gliadine et celui des anticorps anti-endomysium diminue en quelques mois au cours d'un régime sans gluten bien suivi, et augmente à nouveau en cas d'écart de régime, ce qui fait de ces anticorps de bons outils de suivi du traitement.

IV.1.2 Les autres éléments biologiques

Les anomalies biologiques fréquemment observées au cours de ces maladies concernent les perturbations de l'hémogramme, les troubles de la coagulation, une hypergammaglobulinémie, un syndrome inflammatoire et les signes biologiques témoins d'une souffrance viscérale. Anémie, leucopénie et thrombopénie sont fréquentes.

- L'anémie peut avoir diverses étiologies. Il peut s'agir d'une anémie hémolytique auto-immune, d'une anémie par carence martiale (hémorragie, trouble de l'absorption), d'une anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique, d'une anémie par microangiopathie thrombotique, par phénomène immuno-allergique (médicaments), d'origine mégaloblastique (en cas de maladie de Biermer associée) ou enfin par érythroblastopénie (particulièrement en cas de thymome). Il est important de noter que l'origine inflammatoire de l'anémie est rare (peut se voir dans le lupus, la sclérodermie ou le syndrome de Gougerot-Sjögren).
- Une leucopénie inférieure à 4 g/l, avec le plus souvent une lymphopénie inférieure à 1 g/l ou parfois une neutropénie inférieure à 2 g/l, est souvent observée dans les maladies auto-immunes. Le mécanisme de la lymphopénie et de la neutropénie est habituellement auto-immun, la production médullaire de ces cellules restant normale.
- Une thrombopénie inférieure à 100 g/l est aussi fréquente. Elle est le plus souvent d'origine auto-immune et la profondeur de la thrombopénie est très variable (du véritable purpura thrombopénique auto-immun avec un taux de plaquettes inférieur à 20 g/l à la thrombopénie modérée autour de 80-100 g/l n'entraînant pas de manifestations hémorragiques). Plus rarement, la thrombopénie peut être associée à un purpura thrombotique thrombocytopénique. Dans le contexte d'un lupus érythémateux systémique, la thrombopénie peut être associée à la présence

d'anticorps anti-phospholipides (cf. Item 117 : Diagnostic des connectivites : http://umvf.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117a/site/html/1.html).

Les troubles de la coagulation incluent l'allongement du temps de céphaline activé secondaire à la présence d'anticorps anti-phospholipides. Il peut y avoir dans quelques cas des auto-anticorps dirigés contre un facteur de la coagulation (principalement anti-facteur VIII). Des perturbations globales de la coagulation peuvent également s'observer en cas de phénomène de coagulation intravasculaire aiguë disséminée. L'électrophorèse des protéines sériques met souvent en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale, témoignant de l'intensité de la réponse humorale au cours de ces maladies. L'augmentation forte et quasi élective des IgG se rencontre surtout dans les hépatites auto-immunes ; celle des IgM, dans la cirrhose biliaire primitive. Dans les maladies auto-immunes systémiques, l'hypergammaglobulinémie porte sur les trois isotypes avec une prédominance pour les IgG. Une immunoglobuline monoclonale est relativement fréquente dans le syndrome de Gougerot-Sjögren (16 à 70 %). Un syndrome inflammatoire est assez fréquemment observé au cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la dermatopolymyosite. Dans le lupus, il est classique d'observer une accélération de la vitesse de sédimentation (VS), mais celle-ci n'est pas d'origine inflammatoire puisque la protéine C-réactive est normale. Elle est le résultat le plus souvent d'une hypergammaglobulinémie ou d'une anémie, toutes deux responsables d'une accélération de la VS. Les anomalies biologiques en rapport avec une souffrance viscérale peuvent concerner pratiquement tous les organes dans les maladies auto-immunes systémiques et sont ciblées sur l'organe lésé en cas de maladies auto-immunes spécifique d'un organe. Au cours du lupus et de la sclérodermie, l'atteinte rénale constitue un critère de mauvais pronostic. Elle doit être recherchée par un dosage de l'urée sanguine, de la créatininémie et un calcul de la clairance de la créatinine. Une étude du sédiment urinaire et de la protéinurie sur 24 heures est également indispensable. Une atteinte hépatique, habituellement d'origine auto-immune, peut également être associée. L'atteinte musculaire (élévation des CPK et de l'aldolase) est classique dans les polymyosites ou les dermatopolymyosites, mais elle peut également être le signe d'une hypothyroïdie auto-immune. Les autres anomalies dépendent de l'organe lésé : hypo- ou hyperthyroïdie au cours respectivement des maladies de Hashimoto et de Basedow, insuffisance surrénalienne au cours de la maladie d'Addison auto-immune, hyperglycémie du diabète de type I, perturbation de la fonction hépatique au cours de la cirrhose biliaire primitive... Enfin, dans les maladies auto-immunes systémiques, il existe fréquemment des perturbations du système du complément, soit par déficit génétique (se référer à ce qui a été noté plus haut) soit par consommation du complément par les immunoglobulines ou les complexes immuns. De même, il peut exister une cryoglobulinémie, le plus souvent polyclonale (de type III), notamment dans le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.

IV.2 DIAGNOSTIC CLINIQUE

Il s'agit d'un simple rappel des principaux signes cliniques des maladies auto-immunes qui sont, pour la plupart, traitées ailleurs dans le programme du deuxième cycle.

IV.2.1 Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe

IV.2.1.1 Lupus Érythémateux Aigu Disséminé (LEAD) ou Systémique (LES)

Le lupus érythémateux systémique est le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. Sa pathogénie n'est toujours pas bien connue. Elle fait intervenir les immuns complexes circulants (anticorps anti-ADN/ADN) qui peuvent se déposer dans différents tissus, dont les reins, et être responsables de lésions. Cependant, les mécanismes lésionnels sont en fait beaucoup plus complexes. De même, on ne connaît pas la cause de l'hyperactivité polyclonale des lymphocytes B responsable de la production d'aAc. Il est aussi difficile d'expliquer l'immunisation contre des constituants cellulaires habituellement non exprimés à la membrane et donc inaccessibles au système immunitaire. Des anomalies de l'apoptose cellulaire responsables de la présentation aux lymphocytes de fragments nucléaires non exprimés jusqu'alors, et donc considérés comme du « non soi », pourraient expliquer en partie la possibilité d'auto-immunisation.

La symptomatologie clinique du LES est très variable d'un individu à l'autre et pratiquement tous les organes peuvent être touchés par la maladie. La maladie évolue habituellement par une succession de poussées et de rémissions. Les atteintes viscérales s'associent lors des poussées à des signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement). Seules les principales manifestations cliniques observées au cours du LES seront énoncées (pour approfondir, se référer à l'Item 117 : Diagnostic des connectivites : http://umvf.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117a/site/html/1.html).

- Manifestations dermatologiques : elles sont très fréquentes, observées dans près de 80 % des cas. L'érythème en aile de papillon du visage, qui a donné son nom à la maladie (lupus pour « masque de loup »), est maculeux ou maculopapuleux finement squameux. On peut aussi observer un érythème du décolleté, des faces d'extension des coudes et des genoux, et des lésions érosives de la muqueuse buccale. Le caractère photosensible des lésions est typique. L'exposition aux U V (au soleil) peut déclencher une poussée lupique. Le livedo et l'alopecie ne sont pas spécifiques, mais ils sont évocateurs de la maladie.
- Manifestations rhumatologiques : elles sont souvent inaugurales. Elles comprennent des arthromyalgies, des oligo- ou polyarthrites aiguës, le plus souvent bilatérales et

symétriques, touchant les mains, les genoux et les chevilles. Elles sont le plus souvent non déformantes et les radiographies ne montrent pas de destruction osseuse. Des ténosynovites et des ostéonécroses aseptiques sont possibles.

- Manifestations rénales : elles conditionnent le pronostic de la maladie et doivent toujours être recherchées. Les lésions prédominent dans les glomérules mais peuvent aussi être interstitielles, tubulaires ou vasculaires. Elles sont classées en 6 formes par l'OMS : la glomérulonéphrite membranoproliférative (classe IV) est la forme la plus fréquente mais aussi la plus grave.
- Manifestations neurologiques : il s'agit de crises comitiales, de manifestations centrales déficitaires (hémiplégie, monoplégie), de méningite lymphocytaire aseptique et plus rarement d'une chorée, d'une encéphalopathie, d'une paralysie des nerfs crâniens ou d'une neuropathie périphérique. Les troubles psychiques sont fréquents allant du trouble de l'humeur au syndrome confusionnel.
- Manifestations vasculaires : elles comprennent le syndrome de Raynaud, l'hypertension artérielle (secondaire à l'atteinte rénale le plus souvent), ou une vascularite (pouvant se localiser dans la peau ou le système nerveux central).
- Manifestations cardiaques : les trois tuniques peuvent être touchées avec possibilité de péricardite, d'endocardite amicrobienne (endocardite de Libman Sacks) et de myocardite.
- Autres : atteinte respiratoire (pleurésie, infiltrats parenchymateux), hypertension artérielle pulmonaire, adénopathies périphériques, splénomégalie, atteinte abdominale (pancréatite, perforation digestive) et atteinte oculaire (rétinite, névrite optique).

Le LES se caractérise par la présence d'anticorps anti-nucléaires dont l'aspect en immunofluorescence est le plus souvent homogène ou moucheté, et d'anticorps anti-ADN natif, résultat biologique le plus spécifique de cette maladie. Des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles (anti-Sm, très spécifiques, anti-SSA-Ro, -SSB-La, -RNP) peuvent également être observés.

Un ensemble de critères (critères de l'American Rheumatism Association) tenant compte des manifestations cliniques et des anomalies biologiques les plus évocatrices de cette maladie permet de poser le diagnostic du LES. Cependant ces critères servent surtout pour étudier de façon homogène des patients atteints de lupus (essais thérapeutiques) et sont d'un apport diagnostique modéré à l'échelon individuel.

Cas particulier : le lupus induit : Il s'agit de manifestations cliniques et biologiques de lupus induites par un traitement médical. Cette pathologie a une fréquence d'environ 10 % des cas de lupus et doit toujours être recherchée eu égard à la forte consommation de médicaments, en France notamment. Deux critères sont nécessaires pour le diagnostic de lupus induit :

1. les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant la prise du traitement et régresser progressivement à son arrêt ;
2. la réintroduction du médicament (éthiquement difficile à réaliser, mais parfois involontaire) est responsable de la réapparition des signes pathologiques.

Les principaux médicaments responsables de lupus induit sont l'hydralazine (antihypertenseur) et la procaïnamide, qui ont été retirés du marché, la D-pénicillamine, l'isoniazide, les bêtabloquants et les anticonvulsivants (carbamazépine).

Principaux médicaments inducteurs de lupus

- Procaïnamide (retiré)
- Hydralazine (retiré)
- Isoniazide (Rimifon®)
- D-pénicillamine (Trolovol®)
- Bêtabloquants (Sectral®)
- Sulfasalazine (Salazopyrine®)
- Carbamazépine (Tégréto®)

D'autres médicaments sont responsables de l'apparition d'anticorps anti-nucléaires mais sans manifestations cliniques : ce sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et le minoxidil.

Les caractéristiques du lupus induit sont :

- absence de prédominance féminine,
- rareté de l'atteinte rénale (ou atteinte bénigne),
- présence d'anticorps anti-nucléaire de type anti-histone, sans anticorps anti-ADN natif (ou alors à de faibles taux). Cependant, les anticorps anti-histone ne sont pas spécifiques du lupus induit.

Le traitement consiste à l'arrêt du médicament inducteur, avec, dans certains cas, une corticothérapie transitoire.

IV.2.1.2 Sclérodermie

La sclérodermie est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des microvaisseaux conduisant à une fibrose et à une oblitération vasculaire. Son nom vient de l'aspect de sclérose cutanée caractéristique de cette maladie. Les liens entre les aAc sériques observés dans cette maladie et les anomalies du tissu conjonctif (augmentation de la quantité de collagène) ainsi que les altérations histologiques de la paroi des vaisseaux ne sont pas bien compris. Les aAc pourraient léser directement les cellules endothéliales mais il semble que l'immunité cellulaire soit plus impliquée que l'immunité humorale, en particulier par la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance tels le TGFbeta (Transforming Growth Factor beta) et le FGF (Fibroblast Growth Factor). Le diagnostic de cette maladie est avant tout clinique et les résultats des examens complémentaires ne font que conforter le clinicien. Il existe trois formes de sclérodermie : la forme cutanée diffuse, la forme cutanée limitée et les sclérodermies localisées.

- La forme cutanée diffuse ou sclérodermie systémique débute rapidement après le premier symptôme de la maladie (classiquement moins de un an), qui est le plus souvent un syndrome de Raynaud (phénomène vasomoteur paroxystique des extrémités déclenché par le froid). Les crises peuvent se rapprocher et les mains peuvent rester blanches ou bleues avec une froideur permanente, phénomène appelé acrosyndrome. Cette atteinte est le plus souvent symétrique et peut conduire à des troubles trophiques cutanés liés à l'ischémie avec des ulcérations punctiformes et des escarres pulpaire pouvant aboutir à la nécrose d'un doigt et à l'amputation. La capillaroscopie, qui étudie la microcirculation, montre une raréfaction du lit capillaire avec des capillaires dystrophiques et irréguliers et des mégacapillaires qui sont un élargissement irrégulier de l'anse capillaire, aspect caractéristique de cette forme de sclérodermie et que l'on n'observe pas dans les syndromes de Raynaud primitifs (appelés aussi « maladie de Raynaud ») ou secondaires (associés à d'autres maladies auto-immunes). L'atteinte cutanée est diffuse avec une prédominance de la sclérose sur les mains, le visage et le décolleté. Elle conduit à une limitation de l'ouverture buccale, un effacement des lèvres, une limitation de l'amplitude articulaire des doigts empêchant une extension/flexion complète et parfois des avant-bras avec flessum irréductible. Il peut y avoir des troubles de la pigmentation (hyper ou hypopigmentation) ou un prurit.
- Cette forme de sclérodermie est associée à la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (ou anti-Scl 70) dans 15 à 50 % des cas. Ces anticorps sont responsables en immunofluorescence indirects d'un marquage nucléaire finement moucheté.
- La forme cutanée limitée est caractérisée par une atteinte cutanée localisée aux extrémités. Le syndrome de Raynaud est classiquement présent depuis des années

(10 à 15 ans) avant l'apparition de la sclérose cutanée et cette forme atteint les femmes plus tardivement que la forme diffuse. Les principales manifestations se résument sous l'acronyme CREST pour Calcifications sous-cutanées (apparaissant sur la radiographie des mains ou s'extériorisant sous la peau principalement au niveau des mains mais aussi des avant-bras, coudes, genoux et crêtes iliaques), Raynaud, atteinte œsophagienne, Sclérodactylie et Télangiectasies (de taille variant de 2 à 20 mm de diamètre et localisées sur le visage ou les mains). La présence d'au moins trois critères (sur les 5) est nécessaire au diagnostic. Le syndrome de Raynaud et l'atteinte œsophagienne sont les manifestations les plus fréquentes (près de 95 % des cas) alors que la calcinose sous cutanée est la manifestation la plus rare (10 à 20 % des cas). Le CREST est une forme d'évolution lente comparée à la précédente et de pronostic moins sévère en dehors du risque d'hypertension artérielle pulmonaire. Les anticorps antinucléaires sont positifs avec une fluorescence de type centromérique dans 70 à 80 % des cas. Cet aspect est très spécifique du CREST.

Ces deux formes (mais surtout la forme diffuse) peuvent être associées à des atteintes viscérales variées, qu'il faudra rechercher par l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens paracliniques, et qui sont les suivantes :

- Atteinte digestive : tout le tube digestif est concerné. Il peut exister une dysphagie avec des brûlures rétrosternales, des éructations ou un pyrosis. Les lésions œsophagiennes ne sont pas spécifiques de la sclérodermie puisqu'elles peuvent s'observer dans d'autres maladies auto-immunes comme le lupus systémique mais elles sont fréquentes au cours de la sclérodermie. L'étude radiocinétique du transit œsophagien objective une diminution de l'activité péristaltique et une dilatation de l'extrémité inférieure de l'œsophage. La manométrie œsophagienne montre le plus souvent une perte du tonus du sphincter œsophagien inférieur. La pHmétrie révèle un fréquent reflux œsophagien. La fibroscopie œsogastrique permet d'évaluer les lésions œsophagiennes (ulcération, œsophagite, endobrachyœsophage...). L'atteinte intestinale est responsable d'un syndrome de pseudo-occlusion intestinale ou d'un syndrome de malabsorption, en rapport avec une pullulation microbienne. L'atteinte colique peut être responsable d'une constipation opiniâtre. L'atteinte hépatique est rare en dehors de l'association d'une cirrhose biliaire primitive avec la sclérodermie de type CREST connue sous le nom de syndrome de Reynolds.
- Atteinte pulmonaire : elle se traduit par une dyspnée d'effort, une toux sèche, des douleurs thoraciques et des râles crépitants. Les lésions vont du trouble de la diffusion à la fibrose pulmonaire interstitielle sévère et à l'hypertension artérielle pulmonaire. Cette dernière peut être primitive ou secondaire à la fibrose pulmonaire. Il existe une fréquence accrue de cancer du poumon au cours de la sclérodermie, surtout en cas de fibrose pulmonaire. Les examens paracliniques permettant d'évaluer l'atteinte pulmonaire comprennent la radiographie du

poumon, un scanner pulmonaire en coupes fines (aspect réticulaire, réticulo-nodulaire et aspect classique en « rayon de miel »), des épreuves fonctionnelles respiratoires avec étude de la diffusion (troubles de la diffusion alvéolo-capillaire et syndrome restrictif) et une échographie-doppler cardiaque pour évaluer le degré d'hypertension artérielle pulmonaire. Le lavage bronchoalvéolaire permet de recueillir les cellules inflammatoires mais il est de moins en moins pratiqué. La biopsie pulmonaire n'est réservée qu'à des cas particuliers.

- Atteinte rénale : c'est la cause majeure de décès et son pronostic est redoutable. Environ 45 % des sclérodermies diffuses développent une atteinte rénale avec, le plus souvent, une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'hypertension artérielle. On parle alors de « crise rénale sclérodermique ». Les lésions observées sur un prélèvement de ponction/biopsie du rein sont d'origine vasculaire ischémique par atteinte des petits vaisseaux.
- Atteinte musculaire : présente dans la majorité des sclérodermies, elle comprend des myalgies associées à un déficit des muscles proximaux. Le taux des CPK et d'aldolase sérique peut être augmenté. Parfois, il existe une véritable myosite inflammatoire associée et l'on parle de sclérodermatomyosite.
- Atteinte cardiaque : elle comprend la péricardite qui peut être aiguë ou chronique, la cardiomyopathie secondaire à l'ischémie myocardique et les troubles du rythme et de la conduction. L'évaluation cardiaque nécessite un électrocardiogramme, une échocardiographie et un enregistrement Holter ECG. L'hypertension artérielle est souvent associée à l'atteinte rénale.
- Atteinte articulaire : elle peut être la première manifestation de la sclérodermie. Il existe des arthralgies voire des arthrites et des ténosynovites. Associée à l'atteinte cutanée, elle peut être responsable d'une importante invalidité.
- Atteinte osseuse : des résorptions des houppes des dernières phalanges, une ostéolyse concernant toute une phalange avec perte de l'extrémité du doigt, et un déchaussement dentaire par alvéolyse peuvent être observés.
- Atteinte neurologique : il s'agit essentiellement de la névralgie du trijumeau. Plus rarement, il existe un syndrome du canal carpien ou une neuropathie périphérique.

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'atteinte rénale, l'atteinte cardiaque et l'aggravation rapide de la sclérose cutanée.

Les sclérodermies localisées regroupent les morphées (plaques de sclérose cutanée), les sclérodermies en bandes (qui réalisent sur le visage un aspect en « coup de sabre »), les sclérodermies en goutte (réalisant des petites zones de sclérose) et les sclérodermies régionales ou monoméliques atteignant le plus souvent un membre.

IV.2.1.3 Polymyosite et dermatopolymyosite

Ces maladies sont à la frontière entre maladies auto-immunes spécifiques d'organes et maladies auto-immunes systémiques.

Ces deux maladies ont des manifestations clinico-biologiques communes mais leur physiopathologie est différente.

La dermatopolymyosite fait intervenir l'immunité humorale (lymphocytes B et anticorps) et l'activation du complexe d'attaque membranaire du complément (C5 à C9). Les phénomènes immunologiques se localisent dans le périmysium, essentiellement au niveau des vaisseaux. Il en résulte une oblitération vasculaire et une ischémie musculaire conduisant à l'atrophie périfasciculaire des fibres musculaires. La polymyosite fait intervenir, quant à elle, plutôt l'immunité cellulaire avec principalement le recrutement des lymphocytes T CD8+. Les phénomènes immunologiques se localisent dans l'endomysium et conduisent à une agression directe des fibres musculaires.

Les signes cliniques d'appel sont surtout musculaires mais ils peuvent être cutanés (dans la dermatopolymyosite) ou respiratoires. Il faut d'emblée évoquer une forme particulière appelée syndrome des antisynthétases, qui s'observe dans 10 à 20 % des cas et dont le pronostic est redoutable. Cette forme comprend une atteinte pulmonaire interstitielle diffuse pouvant évoluer rapidement vers la fibrose et l'insuffisance respiratoire, et se caractérise au niveau immunologique par la positivité des anticorps anti-JO1 dirigés contre une sous-unité de l'histidyl-tRNA synthétase. Elle est souvent associée à une polyarthrite, un phénomène de Raynaud, une hyperkératose fissuraire des mains et des doigts, parfois même à des lésions de vascularite distale. En dehors de ce syndrome les signes cliniques observés au cours des polymyosites ou dermatopolymyosites sont les suivants et sont souvent associés à des signes généraux (asthénie souvent majeure aggravée par la faiblesse musculaire, amaigrissement, fièvre) :

- Atteinte musculaire : elle touche la partie proximale des membres et les muscles paravertébraux. L'intensité du déficit musculaire est variable. Les myalgies sont inconstantes. L'atteinte des muscles pharyngés et de l'œsophage peut être responsable de dysphonie, de dysphagie et de fausses routes, représentant un critère de gravité.
- Atteinte cutanée de la dermatopolymyosite : il s'agit principalement d'un érythème des paupières ayant un aspect « lilacé », de lésions érythématosquameuses localisées sur le dos de la main, en regard des articulations des doigts (appelées papules de Gottron), plus rarement observées au niveau des coudes, et d'un érythème péri-unguéal parfois douloureux à la mobilisation de l'ongle (signe de la manucure).

- Atteinte pulmonaire : plusieurs mécanismes sont possibles avec une hypoventilation secondaire à la faiblesse musculaire ou une pneumopathie interstitielle d'évolution fibrosante.
- Atteinte cardiaque : il peut s'agir de troubles du rythme et de la conduction par atteinte des fibres musculaires cardiaques.
- Atteinte rhumatologique : elle comprend essentiellement des arthralgies et plus exceptionnellement des arthrites.

Le diagnostic de ces maladies fait appel à un certain nombre de critères cliniques, biologiques (élévation des CPK), électromyographiques (tracé myogène) et histologiques. Les critères de Bohan et Peter sont les plus utilisés et sont les suivants :

1. déficit musculaire bilatéral et symétrique des ceintures scapulaires et pelvienne,
2. élévation du taux sérique des CPK,
3. triade caractéristique à l'électromyogramme : potentiels d'unité motrice courts et polyphasiques, activité spontanée de repos avec fibrillation et décharges répétées à haute fréquence,
4. biopsie musculaire caractéristique,
5. manifestations cutanées typiques de la dermatopolymyosite.

Le diagnostic de polymyosite est affirmé avec certitude par la présence de 3 des 4 premiers critères, celui de la dermatopolymyosite nécessite en plus la présence de signes cutanés.

IV.2.1.4 Syndrome de Gougerot-Sjögren

Il s'agit là encore d'une maladie frontière entre les MAI spécifiques et les MAI non spécifiques d'organe, du fait de l'atteinte préférentielle des glandes exocrines (principalement lacrymales et salivaires). On peut parler d'exocrinopathie auto-immune. Dans sa physiopathologie, cette maladie s'éloigne des maladies auto-immunes stricto sensu puisqu'il s'agit davantage d'un syndrome lymphoprolifératif bénin. Il existe une infiltration lymphocytaire T au niveau des organes atteints, principalement T CD4+ avec une réponse immunologique de type Th1. Cette maladie peut être associée à la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif malin, de localisation extra-nodale (glandes salivaires, estomac et poumon) et d'aspect histologique de type MALT (lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou Mucosae Associated Lymphoid Tissue).

Il existe deux formes de syndrome de Gougerot-Sjögren : la forme primitive isolée et la forme secondaire associée à une autre maladie auto-immune, la plus fréquente étant la polyarthrite rhumatoïde (mais aussi LEAD, Sclérodermie et Thyroïdite de Hashimoto).

Les signes cliniques sont les suivants :

- la xérophtalmie : c'est une sécheresse oculaire et la patiente se plaint de manquer de larmes ou a l'impression d'avoir parfois du sable dans les yeux. Il peut y avoir une photophobie associée. Les complications graves sont la kératoconjonctivite sèche et les ulcérations cornéennes. L'examen ophtalmologique permet d'évaluer la sécrétion lacrymale (test de Schirmer) et de rechercher des lésions de la conjonctive et de la cornée (test au rose Bengale ou, plus spécifique, le test au vert de lissamine).
- la xérostomie : c'est la sensation de bouche sèche, résultant du manque de salive. Il peut aussi y avoir des sensations de brûlures buccales et la langue peut apparaître décapillée et fissurée. Il existe une détérioration de l'état dentaire. L'examen retrouve souvent une hypertrophie des glandes salivaires (parotides, glandes sous maxillaires). Un test simple de mise en évidence d'une sécheresse buccale est le test au sucre (mesure du temps que met à fondre un morceau de sucre posé sur la langue chez le patient et un sujet témoin).
- La biopsie des glandes salivaires accessoires permet d'objectiver un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire, des lésions canalaire, une déplétion des acini et l'aspect le plus évocateur qui est la sialadénite focale. La densité des infiltrats lymphocytaires est appréciée selon les critères de Chisholm et Mason sur une échelle de 0 à 4.
- Les autres localisations viscérales de cette maladie sont pulmonaire (trachéo-bronchite sèche, bronchectasies, bronchites à répétition, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, pleurésie et pneumonie interstitielle lymphocytaire), digestive (dysphagie, gastrite atrophique, pancréatite aiguë ou chronique, insuffisance pancréatique exocrine et hépatomégalie), génitale (sécheresse avec prurit et dyspareunie), cutanée (purpura), articulaire (arthralgies, polyarthrite et myalgies), neurologique (déficit centraux, paralysie des nerfs crâniens, myélopathie, neuropathie périphérique et troubles de l'humeur), rénale (tubulopathie et plus rarement glomérulopathie) et cardio-vasculaire (syndrome de Raynaud, vascularite cutanée ou neurologique, péricardite).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren se caractérise par la fréquente positivité des anticorps anti-nucléaires, de fluorescence mouchetée, avec une positivité des anticorps anti-SSA dans 30 à 60 % des cas et des anticorps anti-SSB dans 20 à 40 % des cas. Les recherches de facteurs rhumatoïdes, de cryoglobulinémie et d'une hypergammaglobulinémie sont fréquemment positives.

IV.2.1.5 Syndrome de Sharp ou connectivité mixte

Ce syndrome est un véritable syndrome de chevauchement où des signes cliniques d'une sclérodermie, d'un lupus systémique, d'une polymyosite et d'une polyarthrite rhumatoïde peuvent être présents. Il se caractérise par la présence d'anticorps anti-nucléaires donnant une fluorescence mouchetée et identifiés comme des anti-RNP (ribonucléoprotéines). Ces derniers ne sont cependant pas pathognomoniques de ce syndrome, et peuvent être détectés chez des patients souffrant de lupus systémique.

La prévalence de cette maladie est mal connue et serait inférieure à celle du lupus et de la sclérodermie.

Les femmes sont plus fréquemment atteintes.

Cette maladie auto-immune est habituellement bénigne, c'est-à-dire qu'elle ne menace pas d'organe de façon vitale, comme cela est le cas pour le rein dans la sclérodermie, par exemple. Cliniquement, la patiente se plaint d'arthralgies, de myalgies, d'un syndrome de Raynaud d'évolution progressive, avec des doigts « boudinés ». Biologiquement, il existe un syndrome inflammatoire non spécifique, une leucopénie, une anémie, une thrombocytopénie et une hypergammaglobulinémie polyclonale. La capillaroscopie peut montrer des mégacapillaires. Les enzymes musculaires sont en règle normales. Le tableau rhumatismal a une évolution non déformante et non destructrice. Il peut y avoir une atteinte pulmonaire avec fibrose pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire. L'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente.

L'évolution du syndrome de Sharp peut se faire vers un tableau de lupus, de sclérodermie, de polyarthrite rhumatoïde ou de polymyosite, mais des rémissions complètes sont possibles.

IV.2.1.6 Remarque sur les vascularites avec auto-anticorps

Les vascularites systémiques ne sont habituellement pas considérées comme des maladies auto-immunes. Pourtant, certaines d'entre-elles sont fortement associées à la présence d'auto-anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ces auto-anticorps seraient pathogènes pour la paroi vasculaire et responsables d'atteintes inflammatoires pariétales. Ils augmentent aussi l'activation des polynucléaires neutrophiles et la libération par ces cellules d'enzymes et de radicaux oxygénés responsables de lésions tissulaires. Face à un tableau clinique évocateur, la présence d'ANCA de fluorescence cytoplasmique (c-ANCA) et de spécificité anti-protéinase 3 permet de conforter le diagnostic de granulomatose de Wegener (c-ANCA présents dans 90 % des cas). De même,

dans un contexte clinique évocateur, ces auto-anticorps suggèrent fortement, lorsque leur fluorescence est périnucléaire (p-ANCA) et leur spécificité dirigée contre la myéloperoxydase, le diagnostic de polyangéite microscopique (p-ANCA présents dans 50 à 80 % des cas), de syndrome de Churg et Strauss (p-ANCA présents dans 60 % des cas) ou de glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune.

IV.2.2 Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

IV.2.2.1 Les endocrinopathies dysimmunitaires

L'origine auto-immune de nombreuses endocrinopathies est connue depuis le milieu du XX^e siècle. Certaines ont une forte incidence et l'atteinte auto-immune constitue le facteur essentiel de leur pathogénie. C'est le cas pour les maladies auto-immunes thyroïdiennes (thyroïdite chronique lymphocytaire de Hashimoto, maladie de Basedow) ou du pancréas (diabète de type 1). D'autres sont plus rares et l'élément dysimmunitaire ne constitue qu'une des étiologies, parmi d'autres, de l'atteinte endocrinienne. C'est le cas de certaines insuffisances surrénaliennes primitives ou d'atteintes ovariennes responsables par exemple d'une ménopause précoce. Toutes ces atteintes endocriniennes peuvent rester isolées ou s'intégrer dans le contexte plus vaste des polyendocrinopathies auto-immunes (PEA).

4. 2. 2. 1. 1 - Aspects immunologiques

4. 2. 2. 1. 1. 1 - Rôle des auto-anticorps

Bien que le rôle prépondérant des lymphocytes T soit démontré dans la pathogénie des atteintes glandulaires dans ce type de pathologie, les marqueurs d'auto-immunité sont les auto-anticorps circulants spécifiques d'organe. À l'exception des anticorps anti récepteurs de la TSH, ces auto-anticorps ne sont pas directement impliqués dans le processus pathologique. La genèse proprement dite de la pathologie dysimmunitaire reste inexplicée bien que certains caractères génétiques (diabète de type 1) ou des infections virales (diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto) puissent être suspectés. La cytotoxicité des auto-anticorps vis-à-vis de la glande n'est pas prouvée.

En bref : les auto-anticorps sont les marqueurs de la pathologie utiles au diagnostic et au suivi des patients mais ne constituent pas l'élément déterminant de la pathologie.

4. 2. 2. 1. 1. 2 - Les auto-anticorps circulants

4. 2. 2. 1. 1. 2. 1 - Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte, par ELISA ou par radio-immunologie. Leur sensibilité est de l'ordre de 60 à 90 %. Ce sont pour les principales maladies :

- diabète de type 1 : anticorps anti-cellules d'îlots, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-phosphatase et anti-insuline.
- thyroïdite : anticorps anti-thyropéroxydase (TPO), anti-thyroglobuline (TG).
- Basedow : anticorps anti-TPO, et anti-TG ; et anticorps thyroestimulants anti-récepteur de la TSH (TRAC).
- insuffisance surrénale : anticorps anti-cellules surrénaliennes et antienzymes de la stéroïdogénèse (anti-21-hydroxylase et anti-20-22 desmolase).
- insuffisance gonadique : anticorps anti-ovaire.
- hypoparathyroïdie : anticorps anti-parathyroïde.

4. 2. 2. 1. 1. 2. 2. - Intérêt de la recherche des auto-anticorps

La recherche systématique des auto-anticorps permet de faire le diagnostic de l'étiologie auto-immune de la pathologie endocrine. Dans le cadre des PEA elle permet, chez les sujets atteints et les apparentés, la détection des atteintes infracliniques, qui se traduiront plus tard par une atteinte biologique puis clinique, et donc d'orienter les paramètres de la surveillance.

Dans les populations à risque, la détection d'auto-anticorps pourra permettre d'envisager des traitements immunomodulateurs à visée préventive, lorsqu'ils auront prouvé leur efficacité, ce qui n'est pas le cas actuellement.

4. 2. 2. 1. 2 - Les principales atteintes endocriniennes

Thyroïde. Il s'agit de la thyroïdite de Hashimoto qui évolue à long terme vers une hypothyroïdie avec goitre hétérogène, du myxoedème primitif par thyroïdite atrophique, et de la maladie de Basedow (hyperthyroïdie avec goitre diffus et exophtalmie).

- **Diabète** de type 1. Il s'agit du diabète maigre du sujet jeune, insulino-dépendant.
- **Insuffisance surrénalienne primitive non tuberculeuse.** Elle est rare mais constitue maintenant en France la première cause de l'insuffisance surrénalienne depuis la diminution de la tuberculose.

- **Insuffisance gonadique.** Elle atteint essentiellement les femmes et se manifeste par une ménopause précoce avec stérilité.
- **Diabète insipide central.** Les étiologies les plus fréquentes du diabète insipide central acquis de l'adulte sont d'origine organique (tumeurs hypothalamo-hypophysaires). En l'absence d'étiologie tumorale il faut évoquer la possibilité d'une atteinte auto-immune, qui doit être un diagnostic « par défaut », difficile à prouver car la recherche des auto-anticorps anti-posthypophyse est délicate.
- **Hypophysite :** À prédominance féminine, elle se manifeste chez l'adolescente et la femme adulte par des céphalées frontales et des troubles du cycle menstruel, parfois associés à une galactorrhée. La prolactinémie peut être modérément élevée, ce qui peut conduire à la présomption d'adénome hypophysaire à prolactine. L'image IRM de l'hypophyse est assez caractéristique : hypophyse globalement augmentée de volume, hyperdense et hétérogène, sans image d'adénome individualisable, ce qui conduit à un diagnostic par défaut. Le diagnostic est difficile à prouver compte tenu de l'absence habituelle d'anticorps circulants spécifiques.
- **Hypoparathyroïdie.** Les hypoparathyroïdies acquises de l'adulte sont rares en dehors des causes iatrogènes (post-chirurgicales). En l'absence d'autre étiologie on peut envisager une origine dysimmunitaire.

Toutes ces endocrinopathies, hormis le cas de la maladie de Basedow, ont en commun une destruction progressivement totale du parenchyme endocrine atteint et se traduisent par un syndrome déficitaire en règle générale facile à substituer. Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement immuno-modulateur susceptible de prévenir, faire régresser ou ralentir la maladie dysimmunitaire.

4. 2. 2. 1. 3 - Les PolyEndocrinopathies Auto-immunes (PEA)

4. 2. 2. 1. 3. 1 - Définition

Les PEA sont définies par l'existence, chez un même individu, d'au moins 2 affections endocriniennes d'origine auto-immune. Elles sont fréquemment associées à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe, non endocrines.

4. 2. 2. 1. 3. 2 - Prévalence

Elle est de l'ordre de 10 à 15 % au cours des diabètes de type 1 et des maladies thyroïdiennes auto-immunes, et atteint 50 % au cours des insuffisances surrénales primitives auto-immunes.

4. 2. 2. 1. 3. 3 - Classification

Elle se fait sur des critères cliniques et génétiques qui sont résumés sur les tableaux suivants.

Fréquence des différentes affections de la PEA de type I

Affection	Sujets atteints (%)
Candidose	73-100 %
Atteintes endocriniennes :	
● maladie d'Addison	72-100 %
● hypoparathyroïdie	76-79 %
● insuffisance gonadique	17-60 %
● diabète de type 1	7-12 %
● thyroïdites	4-11 %
Atteintes ectodermiques :	
● hypoplasie de l'émail dentaire	77 %
● dystrophie unguéale	52 %
● kératopathie	35 %
● alopecie étendue	29-32 %
● vitiligo extensif	8-13 %
Atteintes digestives :	
● malabsorption	18-22 %
● gastrite atrophique	13 %
● hépatite chronique	13 %

Fréquence des différentes affections de la PEA de type II

Affection	Sujets atteints (%)
Maladie d'Addison	80-98 %
Thyroïdites auto-immunes	69-85 %
Diabète de type 1	40-52 %
Insuffisance gonadique	3,6-9 %
Vitiligo	4,5 %
Maladie de Biermer	0,5-4,5 %
Alopécie	0,5-9 %
Malabsorption	0-4,5 %
Hépatite chronique	rare
Hypoparathyroïdie	0 %
Candidose	0 %

PEA de type 1 :

C'est la forme la plus rare. Elle se caractérise par l'association PEA-candidose-dystrophie ectodermique. Elle peut être sporadique ou familiale avec une transmission autosomique (chromosome 21) récessive. Les manifestations débutent dans l'enfance ; la candidose apparaît vers l'âge de 5 ans, l'hypoparathyroïdie vers l'âge de 10 ans, les autres atteintes, variables, complètent progressivement le tableau jusqu'à l'âge adulte.

PEA de type 2 :

Elle correspond au syndrome de Schmidt. Dans sa forme familiale (50 % des cas) la transmission est polygénique à pénétrance variable et à prédominance féminine, associée aux allèles HLA DR3 et DR4. La maladie se révèle habituellement après 20 ans. Les endocrinopathies les plus fréquemment associées à l'insuffisance surrénale, qui est quasi toujours présente, sont la thyroïdite de Hashimoto, le diabète de type 1 et l'insuffisance gonadique. Les atteintes non endocriniennes les plus fréquemment rencontrées sont le vitiligo, l'anémie de Biermer et un syndrome de malabsorption (maladie cœliaque).

IV.2.2.2 La maladie cœliaque

C'est une maladie fréquente avec une prévalence en Europe pouvant aller jusqu'à 1/ 200. En France, la maladie cœliaque atteindrait 120 000 à 600 000 sujets. Elle est surtout observée chez l'enfant entre 6 et 12 mois (après l'introduction du gluten alimentaire), mais elle peut aussi être diagnostiquée à tout âge, même après 65 ans. La maladie cœliaque est plus fréquente chez les blancs et chez les femmes.

La maladie cœliaque résulte d'une hypersensibilité à un antigène contenu dans le gluten alimentaire. Le gluten est présent dans les céréales, essentiellement le blé, le seigle, l'avoine et l'orge. C'est la fraction protéique appelée prolamine qui est responsable de la toxicité des céréales. Les prolamines du blé sont les gliadines, celles du seigle sont les sécalines et celles de l'orge les hordéines. Ces protéines sont riches en lysine et en glutamine. Le mécanisme physiopathogénique le plus admis est le suivant : dans la lamina propria de la muqueuse digestive, la gliadine forme un complexe avec la transglutaminase, enzyme qui déamine certains résidus glutamine. Il en résulte une augmentation de l'immunogénicité de la gliadine. Les macrophages de la muqueuse digestive présentent ensuite le complexe transglutaminase/gliadine aux lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes T activés vont alors stimuler la production d'anticorps anti-gliadine et d'auto-anticorps anti-transglutaminase par les plasmocytes à immunoglobuline A des muqueuses. Les anticorps sont retrouvés dans les muqueuses mais aussi dans le sérum où ils sont habituellement dosés. Ils sont capables d'induire des lésions digestives par un mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps et par activation du complément. L'immunité cellulaire est aussi fortement impliquée et il existe une forte expansion dans les muqueuses des lymphocytes T intraépithéliaux capables de sécréter des cytokines, en particulier l'interferon-gamma. L'activation cellulaire (macrophages, lymphocytes, plasmocytes) et la synthèse locale de cytokines sont responsables des lésions histologiques observées. Il existe aussi une susceptibilité génétique à la maladie cœliaque et la plupart des patients sont porteurs d'un phénotype HLA DQ2 et DR3 (ou, pour ceux n'exprimant pas le DR3, DR7 et DR5).

La forme classique est celle d'une diarrhée chronique d'intensité variable avec stéatorrhée macroscopique. Elle est associée à un syndrome de malabsorption, une perte de poids et de fréquentes douleurs abdominales et/ou un météorisme abdominal. Cette forme correspond généralement à une atteinte étendue de l'intestin grêle. Il n'est pas rare que la maladie cœliaque ait une présentation extra-digestive avec des symptômes digestifs discrets voire absents. Il peut alors exister des manifestations articulaires (arthrites périphériques), des manifestations neurologiques (état démentiel, épilepsie, affections démyélinisantes et polyneuropathie), une élévation des transaminases hépatiques, une aphtose récurrente, une ostéopénie, une dermatite herpétiforme (la maladie cœliaque s'observe dans 75 % des cas chez les patients atteints de dermatite herpétiforme), une aménorrhée primaire ou secondaire et une anémie microcytaire par carence en fer ou macrocytaire par carence en folates. Cette forme correspond, en général, à une atteinte limitée du grêle proximal.

L'évaluation biologique révèle le plus souvent des signes de malabsorption d'intensité variable ; hypocholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie, baisse du temps de prothrombine...

La maladie cœliaque s'accompagne de trois types principaux d'anticorps : les anticorps anti-gliadine, les anticorps anti-endomysium des fibres musculaires lisses et les anticorps anti-transglutaminase tissulaire. Ces anticorps peuvent être d'isotype G ou A. Il faut penser au déficit sélectif en IgA qui peut provoquer des faux négatifs dans la sérologie pour les auto-anticorps d'isotype A. Les taux de ces anticorps diminuent sous régime sans gluten et sont indirectement un bon moyen d'apprécier la bonne observance du régime par le patient.

La maladie cœliaque s'étend du duodénum au grêle distal. C'est au niveau de la jonction duodéno-jéjunale que se fait généralement la biopsie. La lésion caractéristique comprend une atrophie villositaire totale ou subtotale, une hypertrophie des cryptes, une dystrophie entérocytaire, une lymphocytose intraépithéliale et un infiltrat de neutrophiles, éosinophiles et plasmocytes dans la lamina propria.

Trois critères sont reconnus pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque ; la présence d'une lésion histologique caractéristique, un syndrome de malabsorption et une amélioration clinique et histologique (régression de l'atrophie villositaire en un an environ) sous régime sans gluten. Des études sont en cours pour apprécier la pertinence de la positivité des anticorps observés au cours de la maladie cœliaque dans le diagnostic de la maladie. La MC peut être associée à d'autres maladies comme le diabète insulino-dépendant, la cirrhose biliaire primitive, l'hypothyroïdie, le déficit en immunoglobuline A, la colite microscopique, la trisomie 21 et, surtout, la dermatite herpétiforme, qui est une autre forme d'intolérance au gluten.

Le traitement de la maladie cœliaque est essentiellement fondé sur le régime sans gluten. Il permet d'obtenir une rémission clinique, biologique et histologique. Il existe des listes de régimes spéciaux adaptés aux patients. Chez l'adulte, le régime sans gluten doit rester strict et définitif. L'Association Française des intolérants au gluten (AFDIAG) met à disposition des documents et des conseils. Un remboursement des produits de substitution (45 €/mois) est offert aux patients. La maladie cœliaque peut se compliquer de lymphome malin non Hodgkinien (de localisation le plus souvent digestive) et de cancers épithéliaux (grêle, pharynx et œsophage), surtout en cas de régime non ou mal suivi. On appelle sprue réfractaire les maladies cœliaques résistantes au régime sans gluten (après avoir éliminé une mauvaise observance au régime). Il existe dans ce cas un risque important de lymphome intestinal.

V PRINCIPES DU TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Le traitement des maladies auto-immunes a plusieurs objectifs : prévenir les poussées de la maladie, s'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales, préserver l'insertion socio-professionnelle et guérir la maladie tout en évitant les effets indésirables des traitements. Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points : supprimer les aAc pathogènes (plasmaphérèse), éviter leur production en agissant sur l'activation des lymphocytes et sur la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, la cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine Imurel® ou le mycophénolate mofétil Cellcept®) et, de façon plus subtile, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immunomodulation par exemple par un effet inhibiteur direct sur les lymphocytes par le biais de CTLA4, en modifiant l'équilibre Th1/Th2 par l'interleukine-4 ou en inhibant l'action cytotoxique du TNF α par des anticorps anti-TNF α).

Les effets des thérapeutiques immunosuppressives les plus utilisées sont brièvement rappelés ci-dessous :

- Les corticoïdes : Ils ont des propriétés à la fois immunosuppressives et anti-inflammatoires, agissant sur les lymphocytes T, la production d'anticorps et sur la transcription des gènes de nombreuses cytokines. Il s'agit de la prednisone (Cotancyl®), de la prednisolone (Solupred®) ou de la méthylprednisolone (Solumedrol®) pour la forme administrée par voie intraveineuse. Les corticoïdes exercent leurs effets par le biais de récepteurs intra cytoplasmiques. Ils inhibent la synthèse de facteurs de transcription impliqués dans la production de nombreuses cytokines.
- Ils ont aussi des effets sur la synthèse et la sécrétion de nombreuses protéines. In vivo, ils inhibent l'accès des leucocytes au site de l'inflammation. En inhibant la production de cytokines, ils dépriment l'activité des macrophages et des neutrophiles. Ils dépriment également la synthèse Ils dépriment également la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes, en inhibant l'activité de la phospholipase A2. Ce sont aussi de puissants inhibiteurs des protéases et de la production des dérivés NO par inhibition de la NO-synthase. Ils sont capables d'induire l'apoptose des thymocytes et des lymphocytes T activés.
- La cyclosporine A : cette substance, initialement connue comme antifongique, a révélé d'excellentes propriétés immunosuppressives. Son mécanisme d'action est sélectif et réversible vis-à-vis des lymphocytes T activés, en particulier les lymphocytes T CD4+. La cyclosporine A se lie à des récepteurs intracytoplasmiques, les cyclophilines, de la famille des immunophilines. Le complexe cyclosporineA/cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine qui est une

phosphatase activatrice de NFATc. Il en résulte un blocage de la transcription des gènes de l'interleukine 2 et d'autres cytokines. Le nom commercial est le Neoral®. Le métabolisme de la cyclosporine est très variable d'un sujet à un autre, ce qui conduit à ajuster les doses (en fonction du résultat du dosage sérique) pour chaque patient. Cette molécule est très souvent utilisée dans la prévention du rejet de greffe allogénique.

- L'azathioprine (Imurel®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le méthotrexate (Méthotrexate®) : Ce sont des immunosuppresseurs à action cytotoxique agissant comme inhibiteurs du métabolisme des purines. Ils inhibent ainsi la prolifération cellulaire T et B, la formation d'anticorps et la glycosylation des molécules d'adhésion. Ces molécules ont aussi une toxicité sur les cellules hématopoïétiques.
- L'azathioprine est inactive in vivo mais elle est dégradée en 6-mercaptopurine et en thioinosine monophosphate qui sont des métabolites actifs. L'acide mycophénolique est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Ce dernier semble avoir un effet immunosuppresseur plus important que l'azathioprine pour prévenir le rejet de greffe. Son utilisation dans le traitement des maladies auto-immunes est beaucoup plus récente. Le méthotrexate est un inhibiteur de la tétrahydrofolate réductase, qui bloque la synthèse de thymidilate, la synthèse de novo des purines et la division cellulaire.
- Le cyclophosphamide (Endoxan®) : c'est un agent alkylant formant des liaisons covalentes au niveau de l'ADN et conduisant à la mort des cellules en division. Son action se fait essentiellement sur les lymphocytes B (suppression de la production d'anticorps) et sur les lymphocytes T CD8+.
- Les Immunoglobulines intraveineuses. Après la mise en évidence de leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun, leur effet bénéfique s'est étendu à d'autres maladies auto-immunes. Elles sont utilisées dans la myasthénie, les polymyosites, les dermatopolymyosites, le lupus et les anémies ou thrombopénies auto-immunes. Les mécanismes d'action de ce traitement sont multiples et pas toujours bien prouvés : effets provoqués par la fixation au récepteur Fc (blocage des récepteurs Fc, activation des signaux intracellulaires par le récepteur Fc), atténuation des lésions tissulaires induites par le complément, modification de la structure et de la solubilité des complexes immuns, libération de cytokines anti-inflammatoires, modulation de l'expression des molécules d'adhésion, blocage de l'effet des auto-anticorps pathogènes par des anticorps anti-idiotypes contenus dans la préparation, action sur le réseau idiotypique, contrôle du répertoire des cellules B et contrôle de l'activation de clones lymphocytaires...

Chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique propre avec ses indications de traitement purement symptomatique, anti-inflammatoire, immunosuppresseur ou/et substitutif.

Dans les formes mineures du lupus érythémateux aigu disséminé, comme, par exemple, une forme modérée articulaire, le traitement fait appel à un traitement considéré comme immunomodulateur qui est un antimalarique de synthèse (hydroxychloroquine, Plaquenil®).

Ce traitement est très utilisé dans la forme cutané-articulaire du lupus systémique avec une bonne efficacité. Son mécanisme d'action reste mal connu : diminution de la sensibilité aux ultraviolets, inhibition de la formation de complexes immuns et des phénomènes inflammatoires consécutifs à leurs dépôts, inhibition de la présentation de l'antigène par les macrophages. Dans les formes de lupus systémique avec une atteinte viscérale plus diffuse ou plus sévère, les corticoïdes représentent le traitement le plus souvent prescrit. Le traitement de certaines formes histologiques d'atteinte rénale nécessite une association corticoïdes/cyclophosphamide (Endoxan®). Plus récemment, le mycophénolate mofétil a été proposé dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques prolifératives.

La corticothérapie reste la base du traitement des dermatopolymyosites et polymyosites. Les doses vont de quelques milligrammes jusqu'au gramme par jour. Cependant, ce traitement a pour limite de ne pas être sélectif et d'entraîner de nombreux effets indésirables quand il est prescrit au long cours. Le méthotrexate est essentiellement utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde sévère. Dans les autres maladies auto-immunes, il est le plus souvent utilisé en cas d'atteintes viscérales graves ou en cas de corticorésistance ou de corticodépendance.

Les échanges plasmatiques n'ont plus guère d'indication car les traitements médicaux actuels contrôlent mieux les maladies auto-immunes. Les rares indications concernent les formes fulminantes non contrôlées par les traitements médicaux ou les manifestations de vascularite associée à la polyarthrite rhumatoïde. Ce traitement est lourd de mise en œuvre et n'est pas dénué d'effets indésirables.

Il faut noter que le traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren est avant tout symptomatique (traitement de la xérostomie et de la xérophtalmie) et que les corticoïdes ou autres immunosuppresseurs ne sont utilisés que lors d'atteintes viscérales extra-glandulaires graves. Le Plaquenil® est aussi utilisé.

La sclérodermie pose de gros problèmes thérapeutiques car aucun traitement ne permet à ce jour de contrôler l'évolutivité de la sclérose cutanée. Le traitement des troubles ischémiques périphériques fait appel à des vasodilatateurs puissants (analogue de la prostacycline ou Iloprost®, nécessitant une perfusion intraveineuse continue).

Dans la myasthénie, l'exérèse chirurgicale du thymus reste la règle avec des cas de régression de la maladie.

Pour les endocrinopathies auto-immunes, le traitement est purement symptomatique, le rapport bénéfice/risque des immunosuppresseurs étant trop faible.

Plus récemment des autogreffes de moelle osseuse ont été proposées pour traiter les formes graves et rebelles de certaines maladies auto-immunes (lupus systémique, sclérodémie, polyarthrite rhumatoïde essentiellement). Le but est d'éliminer la production de lymphocytes auto-réactifs par une immunosuppression très forte et de réinjecter des cellules souches sélectionnées pour restaurer un système immunitaire moins auto-immun.

Enfin, il ne faut jamais oublier l'importance de l'éducation du patient, de son information et de son adhérence au traitement. Des mesures symptomatiques comme la kinésithérapie, le traitement de la douleur, des atteintes viscérales, une prise en charge psychologique des handicaps ne doivent pas être oubliées. De même, la prévention solaire, l'arrêt d'un traitement hormonal contenant des œstrogènes et l'éviction de certains médicaments inducteurs de manifestations auto-immunes doivent être signalés au patient.

VI SURVEILLANCE AU LONG COURS D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE SYSTEMIQUE

On se limitera aux maladies auto-immunes systémiques, les maladies auto-immunes spécifiques d'organe posant chacune des problèmes différents et très spécifiques.

VI.1 SURVEILLANCE DE LA MALADIE

L'évolution des maladies auto-immunes est d'un grand polymorphisme, la maladie pouvant rester bénigne ou évoluer vers des manifestations viscérales graves. Un examen clinique et un interrogatoire orienté doivent être régulièrement faits. Pour le lupus systémique, il faut vérifier l'absence d'atteinte rénale et neurologique, qui représente deux atteintes viscérales majeures. Dans la polymyosite, il faut évaluer cliniquement l'importance du déficit musculaire et vérifier l'absence d'atteinte respiratoire et l'absence de dysphagie. Dans la sclérodémie, la surveillance cutanée est de règle, à la recherche de complications trophiques périphériques et il faut procéder régulièrement à des mesures de pressions artérielles. Une hypertension artérielle pourrait être le signe clinique d'une atteinte rénale liée à la sclérodémie, dont le pronostic est gravissime. Enfin, pour le syndrome sec de Goujerot-Sjögren, il faut examiner les aires parotidiennes, vérifier l'absence de complications ophtalmiques induites par le syndrome sec et rechercher d'éventuelles manifestations viscérales extraglandulaires (atteintes pulmonaires et articulaires, par

exemple). En plus d'une surveillance clinique rigoureuse, il faut ajouter une surveillance biologique.

Surveillance biologique d'un lupus

- Vitesse de sédimentation, CRP
- Électrophorèse des protéines, immunoglobulines
- NF sanguine, hémoglobine, plaquettes
- Fonction rénale : urée, créatinine, protéinurie des 24h, CBU
- Antinucléaires (titre, aspect)
- Anti-ADN natif
- (anti-ECT, Sm, U1-RNP, Ro, etc.)
- Anticorps anticardiolipine ou antiphospholipides, anticoagulant lupique
- Complément : CH50, C3, C4

Cette dernière doit vérifier l'absence d'atteintes viscérales propres à chacune de ces maladies auto-immunes. D'une façon générale, la surveillance biologique comprend : un hémogramme, un dosage des paramètres de l'inflammation (VS, CRP, fibrinémie), un ionogramme, des enzymes musculaires, des LDH, une électrophorèse des protéines, l'étude des fonctions rénale et hépatique et une étude de la protéinurie et du sédiment urinaire. Un contrôle des aAc ainsi qu'un dosage du complément doivent également être faits. La périodicité dépend essentiellement de la clinique. Une surveillance par imagerie ou autres examens paracliniques complémentaires doit également être faite, selon la maladie auto-immune. À titre d'exemple, il faut régulièrement vérifier l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire au cours d'un CREST syndrome grâce à une échographie cardiaque couplée au doppler cardiaque et faire des examens ophtalmiques réguliers au cours d'un syndrome sec.

VI.2 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Cette surveillance est, là encore, clinique et paraclinique. Il faut surveiller la tolérance de chaque traitement et l'apparition d'éventuels effets indésirables ou complications (diabète ou ostéoporose cortico-induits, insuffisance rénale sous cyclosporine, atteinte ophtalmique sous antipaludéens de synthèse...). Il faut aussi vérifier l'observance thérapeutique car ces traitements sont pris au long cours. Enfin, on peut également évaluer le degré d'immunosuppression de ces patients sous traitement immunosuppresseur par une

numération lymphocytaire avec immunophénotypage des lymphocytes circulants (immunité cellulaire), une électrophorèse des protéines sériques et un dosage pondéral des immunoglobulines (immunité humorale).

VI.3 ÉVALUER LE RETENTISSEMENT SOCIO-PROFESSIONNEL ET PSYCHOLOGIQUE

Il faut habituellement déclencher, dans le cadre d'une maladie auto-immune, une prise en charge complète (à 100 %) pour maladie de longue durée, ce qui permet au patient de bénéficier de soins gratuitement. Dans la mesure du possible, le maintien d'une activité professionnelle devra être favorisé et il faut discuter, par exemple avec le médecin conseil, si une modification du poste de travail s'impose. Il faut renseigner les patients sur l'existence de nombreuses associations de malades, auxquelles ils peuvent adhérer, qui soutiennent les patients atteints de maladie auto-immune. Un soutien psychologique est souvent nécessaire pour ces maladies chroniques qui induisent souvent un syndrome dépressif réactionnel. Il peut se résumer à un soutien par l'entourage familial ou nécessiter une prise en charge psychologique voire psychiatrique spécifique. Un traitement antidépresseur est parfois nécessaire.