

# Item 116 : Maladies auto-immunes

---

**Date de création du document**    2008-2009

## Table des matières

<b>1 Définition du concept d'auto-immunité.....</b>	<b>1</b>
<b>1 . 1 Auto-immunité physiologique.....</b>	<b>1</b>
<b>1 . 2 Auto-immunité pathologique.....</b>	<b>1</b>
<b>1 . 2 . 1 Rôle du terrain immunogénétique.....</b>	<b>1</b>
<b>1 . 2 . 2 Rôle des facteurs d'environnement.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Mécanismes lésionnels des maladies auto-immunes.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Classification des maladies auto-immunes.....</b>	<b>3</b>
<b>4 Autoanticorps.....</b>	<b>4</b>
<b>4 . 1 Types d'autoanticorps.....</b>	<b>1</b>
<b>4 . 2 Types de test utilisé.....</b>	<b>1</b>
<b>4 . 3 Âge du patient.....</b>	<b>1</b>
<b>5 Définition d'une maladie auto-immune sévère.....</b>	<b>5</b>
<b>6 Aspect thérapeutique des maladies auto-immunes.....</b>	<b>6</b>
<b>6 . 1 Corticothérapie.....</b>	<b>1</b>
<b>6 . 2 Antimitotiques.....</b>	<b>1</b>
<b>6 . 3 Autres.....</b>	<b>1</b>

## OBJECTIFS

ENC :

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

SPECIFIQUE :

- Définir le concept d'auto-immunité et les principes généraux de la pathogénie auto-immune (interaction hérédité-environnement).
- Connaître la classification des maladies auto-immunes systémiques (ou non spécifiques d'organe) et localisées (ou spécifiques d'organe).
- Connaître la démarche diagnostique logique pour la prescription et l'interprétation des différents sous-types d'anticorps antinucléaires utiles au diagnostic des différentes maladies systémiques autoimmunes.
- Connaître la définition d'une maladie auto-immune sévère justifiant un traitement agressif.
- Connaître les principes généraux de la prescription des traitements symptomatiques et des traitements immunomodulateurs (corticoïdes, immunosuppresseurs).

## I DÉFINITION DU CONCEPT D'AUTO-IMMUNITÉ

---

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune.

### I.1 AUTO-IMMUNITÉ PHYSIOLOGIQUE

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui correspond à une tolérance du système immunitaire. Il est constant. Il existe des lymphocytes B autoréactifs qui répondent à des anticorps naturels de faible affinité et des lymphocytes T autoréactifs de faible affinité également. Il s'agit d'une auto-immunité physiologique qui régule l'homéostasie du système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production de clone autoréactif ou la production d'autoanticorps. Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T). En théorie, compte tenu des réarrangements des différents gènes des BCR ou des TCR, le répertoire immunitaire est formé de 10<sup>15</sup> récepteurs. Cette grande richesse de répertoire explique que de nombreux récepteurs peuvent répondre et reconnaître des antigènes propres ou identiques à des molécules de l'organisme qui sont dénommés des antigènes du soi. Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones autoréactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe trois types de tolérance :

- la tolérance centrale qui correspond à l'éducation au niveau thymique des lymphocytes T et à l'éducation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection, négative ou positive, qui va éliminer les clones autoréactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de co-stimulation) ;
- la tolérance périphérique qui, elle, correspond à l'éducation, durant toute la vie, de la maturation des lymphocytes ; les clones autoagressifs vont être soit détruits (apoptose par délétion clonale) soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de co-stimulation) ;
- des mécanismes d'immunorégulation complémentaires : production de cytokines anti-inflammatoires, d'anticytokines et réseau idiotypique (autoanticorps naturels ; représentent 30 % environ des anticorps circulants).

### I.2 AUTO-IMMUNITÉ PATHOLOGIQUE

L'auto-immunité est physiologique mais le système de régulation de cette autoimmunité peut être défaillant. Apparaît alors une auto-immunité pathologique,

auto-agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B autoagressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T autoagressifs de forte affinité. Ces maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et de facteurs d'environnement.

### **I.2.1 Rôle du terrain immunogénétique**

Le terrain immunogénétique est fondamental comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. Il ne s'agit pas d'affections monogéniques et différents gènes sont candidats : gènes du système Human Leukocyte Antigen, gènes de la fraction du complément, gènes de cytokines. la fraction du complément, gènes de cytokines. L'étude de l'expression différentielle de certains gènes au cours des maladies auto-immunes peut orienter la recherche de certains de ces gènes candidats. Ainsi, l'existence d'une « signature interféron » est remarquable au cours du lupus et du syndrome de Sjögren. Cette signature signifie qu'il existe au cours de ces deux affections une surexpression de gènes régulés par l'interféron. Cette observation rappelle également les manifestations auto-immunes induites par les traitements des hépatites virales par l'interféron  $\alpha$ . La recherche de gènes de la voie interféron impliqués dans la susceptibilité génétique au lupus a mis en évidence le rôle de variants génétiques d'IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5). Ce facteur semble également jouer un rôle dans le déterminisme génétique du syndrome de Sjögren, soulignant ainsi les similitudes importantes de la pathogénie du lupus et du syndrome de Sjögren

### **I.2.2 Rôle des facteurs d'environnement**

De nombreux facteurs exogènes interviennent à côté des facteurs génétiques : agents infectieux (en particulier les virus), agents toxiques, médicaments. Ces agents peuvent mimer des antigènes du soi (mimétisme moléculaire) ou modifier la réponse immunitaire de l'individu. Des facteurs neuroendocriniens jouent également un rôle important : hormones sexuelles, hormones stéroïdes, facteurs psychologiques.

## II MÉCANISMES LÉSIONNELS DES MALADIES AUTO-IMMUNES

---

Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité (exocytose de molécules cytotoxiques, induction de l'apoptose de la cellule cible, etc.).

Les autoanticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes :

- cytotoxicité en présence du complément lors, par exemple, des anémies hémolytiques ;
- dépôt de complexes immuns, par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus ;
- autoanticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (par exemple, autoanticorps anti-récepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie) ;
- autoanticorps interférant avec différentes structures cellulaires (par exemple, anticorps antiphospholipides).

### III CLASSIFICATION DES MALADIES AUTO-IMMUNES

---

On distingue :

- **les maladies auto-immunes spécifiques d'organes :**

- diabète de type 1 ;
- thyroïdite auto-immune ;
- hépatopathies auto-immunes ;
- myasthénie ;
- maladies bulleuses auto-immunes ;
- vitiligo ;
- uvéite auto-immune ;
- rétinite auto-immune ;
- cytopénies auto-immunes ;

- **les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes :**

- lupus systémique ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- polyarthrite rhumatoïde ;
- sclérodermie ;
- polymyosite et dermatopolymyosite ;
- connectivite mixte ;
- vascularite primitive ;
- polychondrite atrophiante.

Cette simplification est séduisante. Cependant, on observe au cours de l'évolution de nombreux syndromes de chevauchement avec l'association de plusieurs maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organes, probablement en raison de l'existence d'un terrain immunogénétique commun à ces différentes maladies.

## IV AUTOANTICORPS

On distingue schématiquement cinq catégories d'autoanticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes :

- les anticorps antinucléaires : ils sont des marqueurs des maladies autoimmunes non spécifiques d'organe comme le lupus (figure 13.1) ;
- les anticorps anti-tissus ou anti-cellules : ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe (figure 13.2) ;
- les anticorps anti-IgG : par définition, il s'agit des facteurs rhumatoïdes (cf. chapitre 16) ;
- les anticorps antiphospholipides : ce sont les marqueurs du syndrome des antiphospholipides qui peut être primitif ou secondaire (cf. chapitre 14) ;
- les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires : ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (figure 13.3).

En présence d'autoanticorps, un certain nombre de facteurs interviennent dans l'interprétation des résultats : le type d'autoanticorps, le type de test utilisé et l'âge du patient.

Fig. 13.1. Valeur diagnostique des autoanticorps antinucléaires et anti-cytoplasme dans les principales maladies auto-immunes systémiques

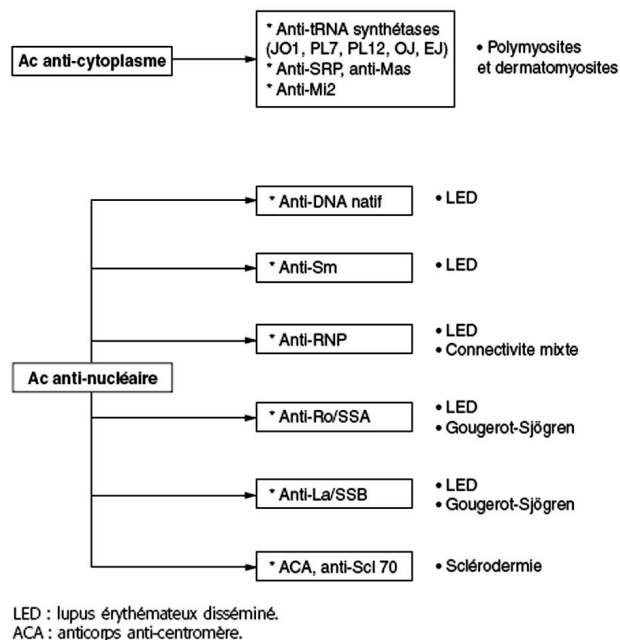
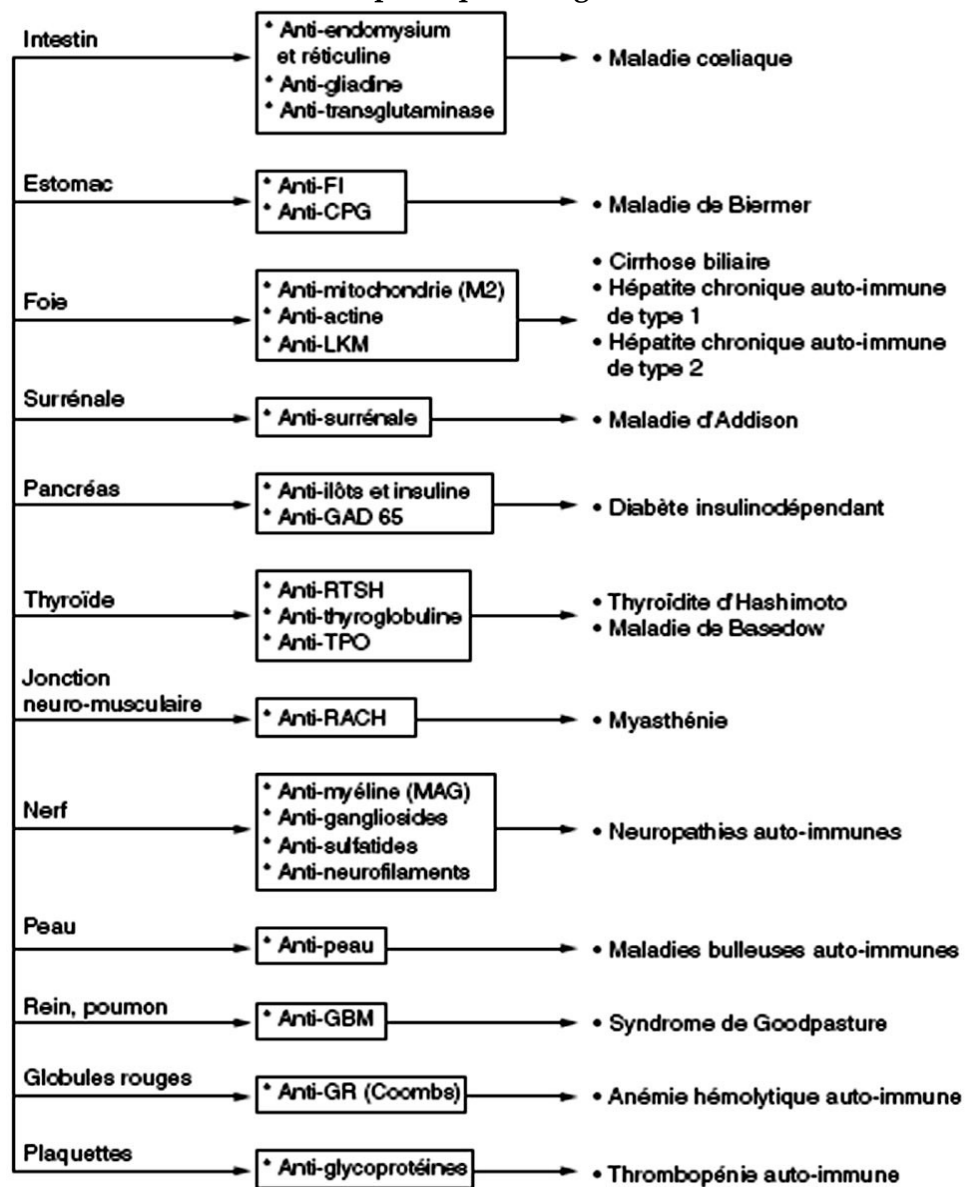




Fig. 13.2. Valeurs diagnostiques des principaux autoanticorps dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes



CPG : cellules pariétales gastriques. GBM : membrane basale glomérulaire. RACH : récepteur à l'acétylcholine. FI : facteur intrinsèque. MAG : myelin-associated glycoprotein. RTSH : récepteur TSH. GAD : glutamate décarboxylase. TPO : thyroperoxydase.

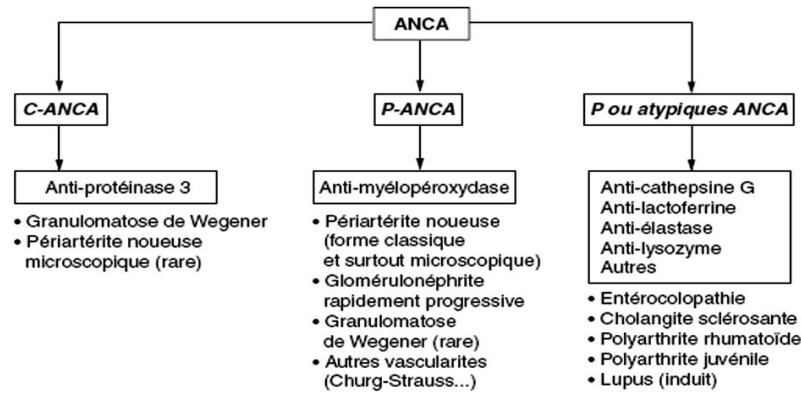


Fig. 13.3. Valeur diagnostique des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

## IV.1 TYPES D'AUTOANTICORPS

Tous les autoanticorps ne sont pas spécifiques d'une maladie auto-immune :

- les autoanticorps naturels : dans certaines circonstances inflammatoires non spécifiques, ils peuvent être produits en grande quantité et devenir détectables par des tests standards (par exemple, anti-thyroglobuline, antiphospholipides, facteurs rhumatoïdes, etc.) ;
- les autoanticorps induits par les médicaments : des bêtabloquants, des antiépileptiques et des antihypertenseurs peuvent, par exemple, induire ces autoanticorps qui sont surtout des anti-histones ; associés à des signes cliniques, ils définissent un lupus induit ;
- les autoanticorps associés à des affections néoplasiques : ils sont différents de ceux qui caractérisent les maladies auto-immunes.

Certains autoanticorps sont très spécifiques d'une maladie auto-immune comme les anti-ADN natif et anti-Sm du lupus systémique et les anti-protéinase 3 de la maladie de Wegener.

## IV.2 TYPES DE TEST UTILISÉ

Idéalement, le test doit être standardisé et évalué pour connaître les valeurs de référence.

## IV.3 ÂGE DU PATIENT

La prévalence de certains autoanticorps (anticorps antinucléaires et facteurs rhumatoïdes, par exemple) augmente avec l'âge, en particulier après soixante-cinq ans.

## V DÉFINITION D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE SÉVÈRE

---

Au cours d'une maladie auto-immune, l'existence de lésions des « organes nobles » doit systématiquement être recherchée, caractérisant une maladie auto-immune « sévère », pouvant engager le pronostic vital à court ou à long terme, et justifiant un traitement « agressif » :

- atteinte rénale : il peut s'agir d'une atteinte glomérulaire ou d'une atteinte interstitielle justifiant la recherche systématique d'une protéinurie, d'une insuffisance rénale, d'une hématurie ou d'une leucocyturie ;
- atteinte du système nerveux : central par vascularite ou inflammation, ou périphérique (vascularite, etc.) ;
- atteinte cardiaque pouvant intéresser les trois tuniques (endocardite, myocardite, péricardite) ;
- atteinte digestive pouvant être cause de perforation ou d'ulcération, de vascularite, ou maladie spécifique d'organe de type hépatopathie ;
- atteinte pulmonaire : interstitielle, fibrosante, etc.

## **VI ASPECT THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES**

---

Le traitement des maladies auto-immunes fait souvent appel à une stratégie d'immunosuppression non spécifique associant habituellement la corticothérapie et les antimitotiques. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets iatrogènes, qui limitent leur indication aux maladies auto-immunes dites sévères. Ces stratégies thérapeutiques ont pour but d'agir sélectivement sur les lymphocytes suractivés ou mieux sur les clones autoréactifs.

### **VI.1 CORTICOTHÉRAPIE**

Se reporter au chapitre 25.

### **VI.2 ANTIMITOTIQUES**

- Le cyclophosphamide : agent alkylant de la famille des moutardes azotées prescrit dans les formes graves de pathologies systémiques.
- Le méthotrexate : analogue et antagoniste de l'acide folique, utilisé à forte dose en hématologie et dans les maladies systémiques et, le plus souvent, à des doses moindres au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
- L'azathioprine : analogue de l'hypoxantine, employé dans les maladies auto-immunes à des doses moindres que pour la prévention du rejet de greffe.
- La ciclosporine : largement utilisée en transplantation d'organes, elle intervient essentiellement dans les signaux d'activation lymphocytaire.
- Le mycophénolate mofetil : cet agent agit sur la prolifération des lymphocytes ; il est utilisé dans le traitement de certaines manifestations systémiques des maladies auto-immunes mais également dans le traitement préventif du rejet de greffe.

Tous ces traitements immunosuppresseurs induisent un risque infectieux important, ainsi qu'un risque de cytopénie sanguine, justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse.

### **VI.3 AUTRES**

D'autres traitements font l'objet d'indications spécifiques ou de recherches expérimentales

: - les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes : utilisées dans les traitements des déficits de l'immunité humorale, acquis ou primitifs, elles ont également un effet modulateur et ont donc des indications dans le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie de Kawasaki, les polyradiculonévrites démyélinisantes, les dermatomyosites cortico-sensibles, ainsi que d'autres indications encore à évaluer telles que les polymyosites corticorésistantes, le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome des antiphospholipides, les vascularites systémiques avec Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, la maladie de Crohn, les anémies hémolytiques, le lupus, la maladie de Still,

etc. ;

- les anticorps anti-TNF $\alpha$  sont largement utilisés actuellement en rhumatologie, dans la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies, le rhumatisme psoriasique, ainsi que dans les maladies inflammatoires du tube digestif ;
- les anticorps anti-CD20 ciblent les lymphocytes B. Le CD20 est un marqueur très spécifique de la membrane des lymphocytes B matures mais absent de la surface des précurseurs des lymphocytes B ou des plasmocytes. Cet anticorps induit une destruction des lymphocytes B conduisant à une profonde lymphopénie B. Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et est en cours d'évaluation dans le traitement d'autres affections auto-immunes ;
- les anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules intervenant dans le cosignal d'activation des lymphocytes T : le CTLA4-IG (abatacept) qui est une protéine de fusion comprenant le domaine extracellulaire de CTLA-4 et la portion Fc d'une IgG1. Cette molécule va fixer B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86) des cellules présentatrices d'anticorps et empêcher leur liaison au CD28 exprimé par les lymphocytes T. L'abatacept joue ainsi un rôle immunomodulateur, s'opposant à l'activation lymphocytaire T. Ce traitement est actuellement utilisé au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

## VII ANNEXES

---

### ABRÉVIATIONS

- ANCA : Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
- HLA : Human Leukocyte Antigen