

Chapitre 14 Item 188 – UE 7 – Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

- I. Pour comprendre
 - II. Classification des maladies auto-immunes
 - III. Aspects épidémiologiques
 - IV. Comment faire le diagnostic biologique ?
 - V. Principe du traitement des maladies auto-immunes
-
-

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- 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.

COFER

- Définir le concept d'auto-immunité et les principes généraux de la pathogénie auto-immune.
 - Connaître la classification des maladies auto-immunes.
 - Connaître la démarche diagnostique pour la prescription et l'interprétation des différents types d'anticorps utiles au diagnostic des différentes maladies systémiques auto-immunes.
 - Connaître les principes généraux de la prescription des traitements symptomatiques et des traitements immunomodulateurs (corticoïdes, immunosuppresseurs).
-

I Pour comprendre

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, qu'elle soit systémique ou spécifique à un tissu ou organe.

A Auto-immunité physiologique

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui correspond à une tolérance du système immunitaire. 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). 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 auto-agressifs 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 ; ils représentent 30 % environ des anticorps circulants).

B Auto-immunité pathologique

L'auto-immunité est physiologique mais le système de régulation de cette auto-immunité 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 auto-agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité. Ces maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et de facteurs d'environnement.

1 Rôle du terrain immunogénétique

Le terrain immunogénétique est fondamental comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. Les affections monogéniques sont en revanche exceptionnelles.

2 Rôle des facteurs d'environnement

De nombreux facteurs exogènes interviennent à côté des facteurs génétiques : agents infectieux (en particulier les virus), agents toxiques tels que le tabac, les médicaments. Des facteurs endocriniens jouent également un rôle important comme les hormones sexuelles.

C Mécanismes lésionnels et tissus cibles

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).

Ces différents mécanismes lésionnels peuvent aboutir à la défaillance des « organes nobles » qui 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 insuffisance rénale, d'une protéinurie, d'une hématurie et/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.

II Classification des maladies auto-immunes

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. Les maladies auto-immunes (MAI) ne peuvent être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés, parmi lesquels le titre des autoanticorps 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.

A Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

- Glandes endocrines :
 - thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ;
 - maladie d'Addison ;
 - diabète insulino-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.

B Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes

- Lupus érythémateux disséminé.
- Sclérodermie.
- Dermatopolymyosite.
- Polymyosite.
- Syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Syndrome des antiphospholipides.

On observe fréquemment des 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.

III Aspects épidémiologiques

L'épidémiologie des maladies auto-immunes reste difficile à déterminer avec précision. La polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren sont ainsi des maladies systémiques fréquentes pour un

rhumatologue mais rare pour un médecin généraliste (tableau 14.1). 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, avec des maladies chroniques, incapacitantes, touchant des populations parfois jeunes et avec des traitements souvent onéreux.

Tableau 14.1 Prévalence en France des principales maladies auto-immunes (cas pour 100 000 habitants).

Maladie	Prévalence	Sex-ratio
Polyarthrite rhumatoïde	500 (H) à 4 000 (F)	75 à 90 % = F
Pathologies thyroïdiennes auto-immunes	100 (H) à 1 000 (F)	90 % = F
Maladie cœliaque	100 à 500	
Diabète insulino-dépendant	200 à 300	
Syndrome de Goujérot-Sjögren	100 à 500	90 % = F
Lupus érythémateux aigu disséminé	15 à 20	75 à 90 % = F
Pemphigoïde bulleuse	10 à 20	
Cirrhose biliaire primitive	10 à 15	90 % = F
Sclérodermie	3 à 25	75 % = F
Polymyosite et dermatomyosite	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	?	

A Prévalence des principales MAI

Il existe une grande variabilité dans la prévalence de ces maladies auto-immunes (tableau 14.1), ainsi que selon le sex-ratio.

B Facteurs favorisants

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 (endocriniens ou génétiques) et des facteurs d'environnement.

1 Sexe et facteurs endocriniens

De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme. Dans le lupus érythémateux disséminé, la prédominance féminine est nette avec un sex-ratio de 10 pour 1. Pour la sclérodermie, la prédominance féminine est de 5 femmes pour 1 homme. Ces maladies s'observent préférentiellement en période d'activité ovarienne, avec un pic de fréquence entre vingt et quarante ans pour le lupus érythémateux disséminé et entre trente et cinquante ans pour la sclérodermie. Le syndrome de Gougerot-Sjögren touche les femmes dans 90 % des cas et s'observe surtout autour de la période de la ménopause. Le rôle parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirme l'importance des facteurs endocriniens, en particulier dans le lupus.

2 Génétique

L'existence d'une prédisposition génétique est démontrée par les formes familiales de maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes et par la concordance de ces maladies chez les jumeaux monozygotes. Les facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes concernent essentiellement certains phénotypes du

complexe majeur d'histocompatibilité ou ceux codant les fractions précoces du complément (C1q, C1r, C1s, C2 et C4). Beaucoup d'autres gènes sont impliqués comme les gènes de certains récepteurs des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T, les gènes de cytokines et des gènes régulant les phénomènes d'apoptose ou l'activation lymphocytaire.

3 Environnement

Parmi les facteurs d'environnement incriminés, le rôle des infections est suggéré par de nombreux arguments indirects, comme une fréquence anormalement élevée d'anticorps anti-virus Epstein-Barr dans certaines maladies auto-immunes. Chez certaines d'entre elles, il existe 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. Les rayons ultraviolets sont ainsi capables de déclencher une maladie auto-immune comme l'illustre le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus. De même, certains médicaments induisent l'apparition d'autoanticorps et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes. L'exposition professionnelle à des substances toxiques mérite aussi d'être recherchée car certains toxiques ont été incriminés dans la survenue d'une sclérodermie, comme par exemple la silice.

IV Comment faire le diagnostic biologique ?

A Éléments biologiques évocateurs

1 Anomalies de l'hémogramme

Une anémie, une leucopénie et/ou une thrombopénie sont fréquentes dans les maladies auto-immunes.

a

Anémie

L'anémie peut avoir diverses étiologies et est souvent multifactorielle. 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 syndrome inflammatoire, par phénomène immuno-allergique (médicaments), d'origine mégaloblastique (en cas de maladie de Biermer associée) ou enfin par érythroblastopénie.

b

Leucopénie

Une leucopénie inférieure à 4 000/mm³, avec une lymphopénie inférieure à 1 000/mm³ est fréquemment observée dans les maladies auto-immunes, le plus souvent d'origine auto-immune.

c

Thrombopénie

Une thrombopénie 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 20 000 G/L à la thrombopénie modérée autour de 80–100 000/mm³/L n'entraînant pas de manifestations hémorragiques). Plus rarement, la thrombopénie peut être associée à un purpura thrombotique thrombocytopénique.

2 Anomalie de la coagulation

Les troubles de la coagulation incluent l'allongement du temps de céphaline activé secondaire à la présence d'anticorps antiphospholipides. Il peut y avoir dans quelques cas des autoanticorps dirigés contre un facteur de la coagulation (principalement anti-facteur VIII). Des perturbations globales de la coagulation peuvent également s'observer en cas de coagulation intravasculaire aiguë disséminée (CIVD).

3 Anomalies de l'électrophorèse des protéines

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, pouvant augmenter la vitesse de sédimentation alors que la CRP reste normale.

Il faudra par ailleurs s'atteler, en cas de maladie auto-immune prouvée, à rechercher des atteintes musculaires dans le cadre de syndrome de chevauchement (dosage des CPK et aldolase dans les myosites auto-immunes), une atteinte rénale de mauvais pronostic (un dosage de l'urée sanguine, de la créatininémie avec calcul de la

clairance de la créatinine et une protéinurie des 24 heures) ou une atteinte hépatique rare, en général d'origine auto-immune.

B Arguments immunologiques

Les autoanticorps 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. On distingue schématiquement trois catégories d'autoanticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes : les autoanticorps anti-antigènes nucléaires (ANA), non spécifiques d'organes, les autres autoanticorps non spécifiques d'organes et les autoanticorps spécifiques d'organes ou, du moins, associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

1 Anticorps anti-nucléaires

Il s'agit de marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes comme le lupus. La recherche d'autoanticorps anti-nucléaires (ANA) par immunofluorescence est le test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les maladies auto-immunes systémiques. 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 et le titre des AN qui se définit par l'inverse de la dernière dilution du sérum. Parmi eux, la mise en évidence d'anticorps anti-ADN natif est le signe immunologique le plus spécifique du lupus systémique. D'autres anticorps anti-nucléaires sont utiles comme les anti-ENA, pour « Extractable Nuclear Antigens » appellation qui regroupe principalement les anticorps anti-Sm, -RNP, -SS-A(Ro), -SS-B(La), -PMScl, -JO1 et -Scl70. Les anti-centromères sont aussi utiles compte tenu de leur spécificité pour la forme CREST des sclérodermies. En règle générale, la recherche de ces anticorps n'est indiquée que lorsque le dépistage des ANA par immunofluorescence s'est révélé positif ([tableau 14.2](#)).

Tableau 14.2 Les différents types d'autoanticorps anti-nucléaires.

Type autoanticorps anti-nucléaires	Maladie auto-immune associée
Anti-DNA natif	Lupus érythémateux disséminé
Anti-SSA et -SSB	Gougerot-Sjögren et lupus érythémateux

	disséminé
Anti-SM	Lupus érythémateux disséminé
Anti-JO1	Dermatomyosite avec atteinte pulmonaire
Anti-RNP	Syndrome de Sharp et connectivite mixte
Anti-Scl70	Sclérodermie
Anti-centromères	Sclérodermie (CREST)

2 Autres autoanticorps non spécifiques d'organes

a

Anticorps antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides représentent une famille très hétérogène d'autoanticorps qui fait 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 antiphospholipides. Les principaux sont les anti-cardiolipides (ACL), les anticoagulants circulants (ACC) et les anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 (anti- β 2GP1). Les ACL 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 anticoagulants circulants de type lupique sont des anticorps induisant un allongement des tests de coagulation *in vitro*. Les anti- β 2GP1 sont plus spécifiques du SAPL vis-à-vis duquel ils sont cependant moins sensibles que les ACL ou les ACC.

b

Facteurs rhumatoïdes

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des anticorps dirigés contre le fragment constant (Fc) des IgG humaines et/ou animales. On les détecte par le test au latex et par la réaction de Waaler-Rose. 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 % au début de la maladie (contre 0 à 6 % chez les sujets sains) ; la spécificité est médiocre (40 %) si le contexte clinique est mal ciblé mais bonne (80 %) s'il s'agit de polysynovites. En effet, les FR sont fréquents dans les maladies

infectieuses chroniques et non exceptionnels dans d'autres maladies auto-immunes (lupus) et chez les sujets sains surtout âgés.

c

Anticorps anti-mitochondries

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. Il s'agit donc d'autoanticorps non spécifiques d'organes qui sont cependant très spécifiques d'une maladie auto-immune limitée au foie.

d

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.

e

Anticorps anti-microsomes

Les anticorps anti-microsomes (anti-LKM pour *Liver/Kidney Microsomes*) les plus utiles en clinique sont les anti-LKM1, 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 %).

f

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. Deux aspects prédominent :

- le premier est défini par un marquage du cytoplasme définissant les cANCA (*cytoplasmic ANCA*) ; ils correspondent le plus souvent à des anticorps anti-protéinase 3 (PR3) que l'on peut caractériser par ELISA et qui sont très spécifiques de la granulomatose de Wegener (sensibilité autour de 66 % et spécificité autour de 98 %) ;

- le deuxième aspect est moins spécifique : il s'agit d'un marquage périnucléaire définissant les pANCA (*perinuclear ANCA*) dont la cible est, une fois sur deux environ, la myéloperoxydase (MPO). Les anticorps anti-myéloperoxydase sont des marqueurs sensibles d'autres vascularites systémiques telles que la polyangéite microscopique ou le syndrome de Churg et Strauss.

3 Autoanticorps associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organes

a

Anticorps anti-thyroïdiens

Les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) sont pratiquement constants dans la thyroïdite de Hashimoto (titre élevé) et très fréquents dans la maladie de Basedow (75 %). Les anticorps anti-thyroglobuline (TGB) sont un peu moins sensibles (85 et 50 %, respectivement) et exceptionnellement isolés. 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.

b

Anticorps anti-peau

Ils sont utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes bulleuses. Les anticorps anti-substance intercellulaire (interkératinocytaires) 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).

c

Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

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.

d

Anticorps anti-estomac

Les anticorps anti-cellules pariétales sont très fréquents dans l'anémie de Biermer (70 à 100 %) et assez peu spécifiques (thyroïdites et DID, cancers gastriques [20 à 40 %] et sujets sains âgés [5 à 15 %]). Les anticorps anti-facteur intrinsèque sont des marqueurs très spécifiques de l'anémie de Biermer, mais leur sensibilité est plus faible (50 à 70 % des patients).

e

Anticorps anti-membrane basale glomérulaire

Les anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) sont détectés chez des patients atteints de syndrome de Goodpasture.

f

Anticorps anti-système nerveux

Les anticorps anti-MAG (*myelin associated glycoprotein*) sont des IgM monoclonales associées à des neuropathies sensitives ou sensitivomotrices démyélinisantes. Les anticorps anti-gangliosides de type anti-GM1 peuvent être détectés chez 30 à 50 % des patients atteints de neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction.

g

Autoanticorps associés au diabète

Parmi les nombreux autoanticorps associés au diabète insulino-dépendant auto-immun (DID), quatre sont particulièrement utiles : les anticorps dirigés contre les cellules β des îlots de Langerhans, 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.

h

Autoanticorps (aAc) associés à la maladie cœliaque

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. Les anticorps anti-

endomysium diminuent au cours d'un régime sans gluten bien suivi, ce qui fait de ces anticorps de bons outils de suivi du traitement.

4 Autres anomalies immunologiques

Dans les maladies auto-immunes systémiques, il existe fréquemment des perturbations du système du complément (dosage du complément hémolytique 50 et des sous-fractions) soit par déficit génétique, 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 ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.

V Principe 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 socioprofessionnelle et limiter l'impact sur la qualité de vie tout en évitant les effets indésirables des traitements. Le traitement des maladies auto-immunes fait appel à une stratégie d'immunosuppression non spécifique associant habituellement la corticothérapie et des traitements immunosuppresseurs. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets iatrogènes, qui limitent leur indication aux maladies auto-immunes sévères et évolutives. Chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique propre avec ses indications de traitement purement symptomatique, anti-inflammatoire, immunosuppresseur ou/et substitutif.

A Corticothérapie

Les corticoïdes sont la pierre angulaire du traitement initial des maladies auto-immunes :

- ils ont des effets anti-inflammatoires puissants *via* la diminution de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes, en inhibant l'activité de la phospholipase A2 ;
- ils ont des effets immunosuppresseurs à fortes doses en inhibant la synthèse de nombreuses protéines et de facteurs de transcription impliqués dans la production de nombreuses cytokines.

Les plus utilisés sont par voie orale la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®) ou en forme intraveineuse la méthylprednisolone (Solumédrol®). La dose utilisée et le recours à des bolus intraveineux varient en fonction de la pathologie considérée et en fonction de son degré de sévérité. La sclérodermie

systémique représente la seule exception car la corticothérapie est peu efficace et entraîne un risque accru de survenue d'une crise rénale.

Les règles hygiénodététiques concernant la corticothérapie (*cf.* chapitre 30) doivent être enseignées au patient lors de l'instauration du traitement et rappelées lors du suivi avec l'obligation de ne jamais arrêter brutalement une corticothérapie prescrite au long cours.

B Traitements immunomodulateurs

- Le Plaquenil® : cet antimalarique de synthèse est particulièrement indiqué dans les formes cutané-articulaires du lupus, avec une bonne efficacité.
- Le méthotrexate (Novatrex®, Imeth®, Metoject®) : analogue et antagoniste de l'acide folique, utilisé *per os* ou en sous-cutané dans certaines maladies systémiques (PR ou myosites auto-immunes) à des doses comprises entre 10 et 25 mg par semaine.
- Le léflunomide (Arava®) : immunosuppresseur qui inhibe la synthèse *de novo* des pyrimidines. Il est indiqué uniquement dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, en prise orale quotidienne.
- L'azathioprine (Imurel®) : il est employé dans les maladies auto-immunes à des doses moindres que pour la prévention du rejet de greffe. Ce traitement est indiqué dans le traitement de fond du lupus systémique, dans certains cas de Gougerot-Sjögren et dans certaines vascularites systémiques.
- La ciclosporine (Néoral®) : largement utilisée en transplantation d'organes, elle intervient essentiellement dans les signaux d'activation lymphocytaire. Elle peut être utilisée dans les myosites inflammatoires, après échec de la corticothérapie ou du méthotrexate.
- Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) : cet agent utilisé initialement dans le rejet de greffe agit sur la prolifération des lymphocytes ; il est de plus en plus utilisé dans le traitement du lupus systémique, notamment dans certaines glomérulonéphites lupiques, et dans certaines vascularites.
- Le cyclophosphamide (Endoxan®) : agent alkylant de la famille des moutardes azotées, il est indiqué dans le traitement de certaines formes graves de lupus systémique et dans certaines vascularites systémiques comme la maladie de Wegener.

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

D'autres traitements font l'objet d'indications spécifiques dans certaines pathologies auto-immunes :

- les *immunoglobulines intraveineuses polyvalentes* : elles ont des indications dans le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie de Kawasaki, les polyradiculonévrites démyélinisantes, les dermatomyosites et polymyosites corticorésistantes, le syndrome des antiphospholipides, les vascularites systémiques avec ANCA, la maladie de Crohn, les anémies hémolytiques, le lupus, la maladie de Still, etc. ;
- les anticorps anti-TNF α sont largement utilisés actuellement dans les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde. Les résultats ont, en revanche, été décevants dans d'autres maladies auto-immunes. D'autres anticytokiniques, tels que les anti-interleukines 1 et 6, ont aussi montré leur efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde ;
- les anticorps anti-CD20 (Mabthera®) 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. Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et a démontré des effets bénéfiques dans certaines vascularites à ANCA ;
- les anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules intervenant dans le co-signal d'activation des lymphocytes T : le CTLA4-IG (abatacept). Ce traitement est actuellement utilisé au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

C Éducation du patient

L'éducation du patient est essentielle dans le cadre d'une maladie auto-immune pour qu'il comprenne bien les enjeux de sa prise en charge et qu'il adhère à la démarche thérapeutique sur le long terme. L'observance thérapeutique est en effet souvent insuffisante au cours de ces pathologies.

Il faut habituellement déclencher une prise en charge complète en affection longue durée. Des mesures visant à améliorer le ressenti de la maladie comme la kinésithérapie, le traitement de la douleur, la prise en charge psychologique des handicaps, l'adaptation du poste de travail font partie intégrante du projet thérapeutique. 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 dans certaines pathologies comme le lupus. Dans la mesure du possible, il est bon de remettre au patient les coordonnées d'une association de malades si elle existe.

D Suivi du patient

L'évolution des maladies auto-immunes est imprévisible malgré certains facteurs de mauvais pronostic bien connus. La maladie peut rester quiescente ou au contraire évoluer rapidement vers des atteintes viscérales graves qui conditionnent le pronostic. Un examen clinique et un interrogatoire orienté doivent être régulièrement faits. En plus d'une surveillance clinique rigoureuse, il faut systématiquement réaliser une surveillance biologique adaptée à la pathologie et à ces possibles complications, notamment viscérales. Dans certaines pathologies, le taux d'autoanticorps peut être associé à son activité clinique. C'est notamment le cas avec les anti-ADN et les ANCA, respectivement au cours du lupus et de la maladie de Wegener. En revanche, le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides citrullinés sont le plus souvent stables au cours de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, 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 ciclosporine, atteinte ophtalmique sous antipaludéens de synthèse et cataracte cortisonique...).

Points clés

- La survenue d'une maladie auto-immune traduit la défaillance du système de régulation de l'auto-immunité physiologique.
- Les maladies auto-immunes dépendent de facteurs endocriniens, génétiques et de facteurs d'environnement.
- Devant des signes cliniques évocateurs d'une maladie auto-immune, la recherche d'autoanticorps spécifiques ou évocateurs de cette affection est souvent utile au diagnostic. D'autres signes biologiques simples sont associés, notamment des cytopénies et une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

- Au cours d'une maladie auto-immune, l'existence de lésions des « organes nobles » (rein, système nerveux, cœur, appareil digestif) 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 ».
 - Le traitement repose sur des mesures pharmacologiques (traitements immunosuppresseurs et corticothérapie) associés à des mesures non pharmacologiques (éducation du patient, lutte contre les facteurs de risque, prise en charge psychologique et socioprofessionnelle), adaptées à la sévérité de la maladie et aux répercussions sur la qualité de vie du patient.
 - Un suivi clinique et biologique est obligatoire compte tenu du polymorphisme dans l'évolution de la maladie avec des risques de rechute et des effets indésirables potentiellement graves des traitements.
-