

Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement IC-192

- Connaître la définition de l'auto-immunité
- Connaître la prévalence globale des maladies auto-immunes (MAI) et grandes notions épidémiologiques fondamentales (âge, sexe)
- Citer des exemples de MAI spécifique d'organe et systémiques
- Connaître les principales familles d'autoanticorps évocatrices de maladie autoimmune systémique
- Connaître les caractéristiques cliniques et biologiques des MAI non spécifiques d'organe
- Connaître les caractéristiques cliniques et biologiques des MAI spécifiques d'organe
- Connaître les principales anomalies immunologiques et du complément
- Connaître les anomalies biologiques (hémogramme et électrophorèse des protéines)
- Connaître la notion de titre significatif (pour une recherche d'anticorps anti- nucléaire)
- Connaître les principaux objectifs thérapeutiques et principes généraux des traitements des maladies autoimmunes systémiques

Connaître la définition de l'auto-immunité OIC-192-01-A

L'auto-immunité, c'est à dire la reconnaissance d'antigènes du soi est un phénomène naturel.

L'absence de réponse immunitaire aux antigènes du soi est appelée **tolérance** aux antigènes du soi et dépend de plusieurs processus actifs au niveau des organes lymphoïdes primaires (tolérance centrale), et des organes lymphoïdes secondaires (tolérance périphérique).

Une maladie auto-immune se déclare lorsque cette tolérance est rompue. L'organisme déclenche alors une réponse immunitaire adaptative délétère à l'encontre d'un ou de plusieurs antigènes du soi, entraînant une **symptomatologie clinique**.

Les lésions tissulaires et donc les symptômes qui découlent d'une réponse auto-immune dépendent de la localisation de l'autoantigène.

- Si celui-ci est confiné au sein d'un tissu ou d'un organe, les répercussions cliniques sont limitées à ce tissu et on parle de **maladie auto-immune spécifique d'organe**.
- si l'autoantigène est largement distribué dans l'organisme, les lésions sont disséminées au sein de différents tissus et on parle de **maladie auto-immune non spécifique d'organe ou systémique**

Connaître la prévalence globale des maladies auto-immunes (MAI) et grandes notions épidémiologiques fondamentales (âge, sexe) OIC-192-02-B

Les maladies auto-immunes (MAI) représentent **la troisième cause de morbidité dans les pays développés**. Leur prévalence **est variable** d'une maladie à l'autre et selon les zones géographiques.

Les dysthyroïdies 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.

Beaucoup d'autres MAI ont une prévalence < 1/2000 et sont donc des maladies rares

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.

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. Les MAI à début pédiatrique sont rares.

Citer des exemples de MAI spécifique d'organe et systémiques OIC-192-03-A

Principales MAI

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe	Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe
<ul style="list-style-type: none">– Diabète de type 1– Thyroïdite auto-immune– Hépatopathies auto-immunes– Sclérose en plaques– Myasthénie– Maladies bulleuses auto-immunes	<ul style="list-style-type: none">– Lupus érythémateux systémique– Syndrome de Gougerot-Sjögren– Polyarthrite rhumatoïde– Sclérodermie systémique– Myopathies auto-immunes– Connectivite mixte

<ul style="list-style-type: none"> – Vitiligo – Uvéite auto-immune – Rétinite auto-immune – Cytopénies auto-immunes 	<ul style="list-style-type: none"> – Vascularite primitive – Polychondrite atrophiante
---	--

Connaître les principales familles d'autoanticorps évocatrices de maladie autoimmune systémique OIC-192-04-B

Anticorps anti nucléaires

- Les AAN représentent une famille d'auto-anticorps reconnaissant des antigènes du noyau des cellules
- Ils sont très présents précocement (= avant les signes cliniques) chez les patients atteints de **connectivite**.
- Ils peuvent être présents chez des **sujets sains, et dans des contextes variés en dehors des connectivites (médicaments, hémopathies, infections...)**.
- Ils sont rendus sont forme d'un titre de dilution (le titre correspond à la dilution la plus grande permettant de détecter des AAN sur **cellules Hep-2** dans un sérum). Plus le titre de dilution est important, plus le sérum contient une grande quantité d'AAN.

Autoanticorps	Lupus érythémateux systémique	Autres maladies auto-immunes
Anticorps antinucléaires (AAN)	98 %	30 % des PR 80 % des GS I 95 % des sclérodermies systémiques
Anti-ADN natif*	> 90 %	–
Anti-Sm*	30 %	–
Anti-U1RNP	30 %	100 % Sharp 15 % sclérodermie, PR, myosites
Anti-Ro/SS-A	30 %	70 % des GS I 30 % des GSII

Anti-La/SS-B

10 %

70 % des GS I
10 % des GS II

Anticorps anti tissu ou anti cellules

- Ces anticorps sont retrouvés au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organe : hépatites auto-immunes, dermatoses bulleuses.
- Ex: anticorps antimitochondrie : caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive

Anticorps anti-IgG ou facteurs rhumatoïdes

- Ce sont des anticorps dirigés contre le **fragment Fc des immunoglobulines G** (IgG). Ils sont dans la grande majorité des cas de type IgM.
- Ces anticorps sont présents dans plusieurs pathologies rhumatologiques (ex : PR) ou infectieuses et peuvent également être présents à des taux très faibles chez le sujet sain.

Anticorps anti-protéines / peptides citrullinés (ACPA)

- Les IgG sont très spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. Ils sont d'apparition précoce et associés au facteurs rhumatoïdes dans les formes les plus actives.

Anticorps antiphospholipides

- Ces anticorps sont retrouvés au cours du syndrome des antiphospholipides (SAPL) mais également dans d'autres contextes (sujets sains, infections...)
- Les principaux sont les anticardiolipines (ACL), les anticoagulants circulants (ACC) et les anticorps anti-β₂-glycoprotéine 1 (anti-β₂GP1). Les ACC de type lupique sont des anticorps induisant un allongement des tests de coagulation (TCA) in vitro.

Anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

- Ce sont des anticorps dirigés contre des antigènes présents dans les granules azurophiles des **polynucléaires neutrophiles**. Ils sont retrouvés essentiellement au cours des vascularites systémiques nécrosantes
- On distingue deux types d'ANCA définis selon l'aspect de la fluorescence :
 - les cANCA (ANCA entrainant une fluorescence cytoplasmique) : 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 avec polyangéite**
 - les pANCA (ANCA entrainant une fluorescence périmucléaire) : leur cible est, une fois sur deux environ, la myéloperoxydase (MPO). Les anticorps MPO sont des marqueurs sensibles des vascularites systémiques comme la **polyangéite microscopique ou la granulomatose éosinophile avec polyangéite**.
- Des ANCA sont aussi détectés aussi au cours de certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de certaines hépatopathies auto-immunes. Dans ces cas, les antigènes ne sont par la PR3 ni la MPO.

Connaître les caractéristiques cliniques et biologiques des MAI non spécifiques d'organe OIC-192-05-B

- Les MAI non spécifiques d'organe ou systémiques se caractérisent par une atteinte possible de plusieurs organes et donc en général des symptômes généraux (fièvre, asthénie, altération de l'état général) et des symptômes en lien avec la dysfonction de un ou plusieurs organes.
- Biologiquement, il existe fréquemment des auto-anticorps dirigés contre des antigènes ubiquitaires ou présent dans différents organes (ex : ADN double brin, l'un des antigènes cibles dans le LES).

Connaître les caractéristiques cliniques et biologiques des MAI spécifiques d'organe OIC-192-06-B

- Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes se caractérisent par une symptomatologie en lien avec la dysfonction du tissu ou de l'organe cible.
- Ces maladies auto-immunes spécifiques d'organes peuvent donc toucher des organes du système endocrinien (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, diabète de type 1, insuffisance surrénalienne auto-immune), du système digestif (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, maladie de Biermer), la peau (dermatoses bulleuses auto-immunes : pemphigus, pemphigoïde et épidermolyse bulleuse acquise), le système nerveux central (sclérose en plaques) ou périphérique (myasthénie) et le rein (syndrome de Goodpasture).
- Certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organes peuvent être associées à une maladie auto-immune non spécifique d'organe, par exemple thyroïdite de Hashimoto et syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Biologiquement, il existe fréquemment des auto-anticorps dirigés contre des antigènes spécifiquement présents dans l'organe cible.

Connaître les principales anomalies immunologiques et du complément OIC-192-07-B

Présence d'auto-anticorps (cf ci-avant)

Anomalies du complément

- Une élévation des concentrations de C3 et C4 sériques est observée au cours du syndrome inflammatoire quelle qu'en soit la cause donc dans les MAI avec syndrome inflammatoire
- Une hypocomplémentémie (baisse du C3, du C4 et du CH50) se retrouve **dans le lupus érythémateux systémique en poussée, et les vascularites liées à une cryoglobulinémie**, et est liée à la présence de dépôts de complexes immuns qui activent la voie classique du complément et donc consomment les différents composants.

Connaître les anomalies biologiques (hémogramme et électrophorèse des protéines) OIC-192-08-A

Anomalies de l'hémogramme

- Variables et de mécanismes multiples (inflammation, hémolyse, insuffisance rénale...) selon le contexte

Réaction inflammatoire

- Une réaction inflammatoire est souvent observée au cours des maladies auto-immunes systémiques, notamment en poussée, même si ce n'est pas systématique.

Anomalies des immunoglobulines

- Une hypergammaglobulinémie polyclonale est très souvent observée dans les maladies impliquant une forte activation des lymphocytes B comme le lupus érythémateux systémique ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Une gammapathie monoclonale doit faire rechercher un syndrome lymphoprolifératif associé.

Connaître la notion de titre significatif (pour une recherche d'anticorps anti-nucléaire) OIC-192-09-B

- Les AAN sont rendus sous forme d'un titre. Le titre donné par le laboratoire correspond à l'inverse de la plus grande dilution du sérum permettant de détecter des AAN. Logiquement, plus le titre est important, plus le sérum testé contient une grande quantité d'AAN.

- Il n'y a pas de titre discriminant formellement l'autoimmunité physiologique de l'autoimmunité pathologique. En général, un titre supérieur ou égal à 160 ou 200 (dilution du sérum de 1/160 ou 1/200) incite à réaliser d'autres examens immunologiques en cas de suspicion de MAI de type connectivite. Un titre inférieur rend peu probable une MAI systémique de type connectivite.

- **Ils sont prescrits lorsque l'on suspecte une MAI systémique de type connectivite.**
- **L'interprétation doit toujours tenir compte du contexte.**
- Les AAN peuvent être présents chez des **sujets sains, et dans des contextes variés en dehors des MAI systémiques de type connectivite notamment après exposition à certains médicaments, en cas hémopathies lymphoïdes, d'infections...**

Connaître les principaux objectifs thérapeutiques et principes généraux des traitements des maladies autoimmunes systémiques OIC-192-10-B

L'évolution et le pronostic sont variables d'une MAI à l'autre et d'un patient à l'autre. **La prise en charge est donc personnalisée** selon le contexte (âge, comorbidité) et la MAI (type, sévérité à un instant donné)

Il s'agit d'une prise en **charge au long cours** (maladie chronique) qui implique une coordination entre les acteurs de soins du patient (médecin généraliste, autres médecins et paramédicaux)

L'approche thérapeutique nécessite souvent:

- Une demande de reconnaissance en affection de longue durée
- La proposition de parcours d'éducation thérapeutique
- Une prise en charge médicamenteuse souvent de type anti-inflammatoire ou immunosuppressive
- Une prise en charge symptomatique (traitement de la douleur..)
- Une prise en charge psychologique
- La prévention des risques cardiovasculaires et infectieux (patient immunodéprimé)
- Une activité physique régulière, une alimentation équilibrée

On distingue différentes classes médicamenteuses pouvant être utilisées, parfois en association ou alternativement, en fonction du contexte :

- les anti-inflammatoires ;
- les glucocorticoïdes ;
- les immunosuppresseurs chimiques agissant sur l'activation et/ou la survie des cellules immunitaires
- les biothérapies: médicaments visant à cibler des voies d'activation plus spécifiques en ciblant des cytokines et/ou leurs récepteurs impliqués dans la physiopathologie de la MAI concernée

Il existe des recommandations nationales (PNDS disponibles sur le site de la HAS) pour certaines MAI, et pour les MAI rares, un réseau national de centres de référence et de compétence.