

# Maladies auto-immunes. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

Insérer les T1

## Objectifs pédagogiques

### 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.*

### COFER

*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 auto-immunes.*

*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).*

## DEFINITION 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.

### 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 activité et des lymphocytes T autoréactifs de faible activité 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'auto-anticorps.

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  $10^{15}$  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 appelés des antigènes du soi. Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto-réactifs, 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, toute la vie, de la maturation des lymphocytes, des 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 (auto-anticorps naturels ; représentent 30 % environ des anticorps circulants).

## Auto-immunité pathologique

Nous l'avons vu, 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. Les maladies auto-immunes dépendent de facteurs immuno-génétiques et de facteurs d'environnement.

### *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 HLA, gènes de la fraction du complément, gènes de cytokines.

### *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 neuro-endocriniens** jouent également un rôle important : hormones sexuelles, hormones stéroïdes, facteurs psychologiques.

## MECANISMES LESIONNELS DES MALADIES AUTO-IMMUNES

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

Les auto-anticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes :

- cyto-toxicité en présence du complément lors, par exemple, des anémies hémolytiques ;
- dépôt de complexes immuns, par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus ;
- auto-anticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (exemple: auto-anticorps antirécepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie);
- auto-anticorps interférant avec différentes structures cellulaires (par exemple, anticorps anti-phospholipides).

# 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 dermato-polymyosite,
  - 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.

## AUTO-ANTICORPS

On distingue schématiquement 5 catégories d'auto-anticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes.

- **les anticorps antinucléaires** : ils sont des marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe comme le lupus (tableau 16.I) ;
- **les anticorps anti tissus ou anti cellules** : ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe (tableau 16.II) ;
- **les anticorps anti-IgG** : par définition, il s'agit des facteurs rhumatoïdes (cf. chapitre 19) ;
- **les anticorps antiphospholipides** : ce sont les marqueurs du syndrome des antiphospholipides qui peut être primitif ou secondaire (cf. chapitre 17) ;

- **les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires** : ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (tableau 16.III).

**Insérer tableau 16.I anciennement 8.I page 38**

**Insérer tableau 16.II anciennement 8.II page 39**

**Insérer tableau 16.III anciennement 8.IV page 40**

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

### **Type d'auto-anticorps :**

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

- **les auto-anticorps naturels** : dans certaines circonstances inflammatoires non spécifiques, ils peuvent être produits en grande quantité et devenir détectables par des tests standard (par exemple, anti-thyroglobuline, antiphospholipides, facteurs rhumatoïdes, etc.) ;
- **les auto-anticorps induits par les médicaments** : des  $\beta$ -bloquants, des anti-épileptiques et des anti-hypertenseurs peuvent, par exemple, induire ces auto-anticorps qui sont surtout des anti-histones ; associés à des signes cliniques, ils définissent un lupus induit ;
- **les auto-anticorps associés à des affections néoplasiques** : ils sont différents de ceux qui caractérisent les maladies auto-immunes ;
- certains auto-anticorps sont très spécifiques d'une maladie auto-immune comme les anti-ADN natifs et anti-Sm du lupus systémique et les anti-protéinase 3 de la maladie de Wegener.

### **Type de test utilisé**

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

### **Âge du patient**

La prévalence de certains auto-anticorps (anticorps antinucléaires et facteurs rhumatoïdes, par exemple) augmente avec l'âge, en particulier après 65 ans.

## **DEFINITION D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE SEVERE**

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.

## ASPECT THERAPEUTIQUE 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 anti-mitotiques. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets iatrogènes et limitent leur indication aux maladies auto-immunes dites sévères (tableau 19.II page XXX). Ces stratégies thérapeutiques ont pour but d'agir sélectivement sur les lymphocytes suractivés ou mieux sur les clones auto-réactifs.

La corticothérapie: se reporter au chapitre 28.

Les 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 cyclosporine : largement utilisée en transplantation d'organes, elle intervient essentiellement dans les signaux d'activation lymphocytaire.

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 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 ANCA positifs, la maladie de Crohn, les anémies hémolytiques, le lupus, la maladie de Still, etc. ;

- *les anticorps monoclonaux* dirigés contre les récepteurs membranaires des lymphocytes perturbant le mécanisme de coopération et de domiciliation cellulaire sont en cours d'évaluation avec de bons résultats ; les anticorps anti-TNF- $\alpha$  sont largement utilisés actuellement en rhumatologie, dans la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires du tube digestif, les spondylarthropathies ;
- des travaux de recherche de molécules agissant sur la *co-stimulation lymphocytes B / lymphocytes T* sont également en cours.

### 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 immunogénétiques et de facteurs d'environnement.
- Devant des signes cliniques évocateurs d'une maladie auto-immune, la recherche d'auto-anticorps spécifiques ou évocateurs de cette affection est souvent utile au diagnostic
- 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 »