

l'auto-destruction de l'organisme

- les vasculites, qui sont une maladie auto-immune qui touche les vaisseaux sanguins, et par conséquent virtuellement tous les organes qui en contiennent.

Classiquement, peau, articulations et reins sont concernés. Les vasculites sont entre autres de la polyangéite microscopique (vasculite des petits vaisseaux), la

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%. Cette classification simplifiée paraît séduisante. Cependant, on observe au cours de l'évolution de nom-

Le diagnostic de ces maladies est souvent difficile, car elles sont systémiques. Le fait que plusieurs organes soient touchés multiplie le nombre de symptômes. Par ailleurs, le symptôme initial n'est pas unique, stéréotypé, les patients se dirigeant, selon le symptôme principal, vers tel ou tel spécialiste d'organe. La difficulté consiste alors à appréhender l'ensemble des symptômes.

granulomatose (inflammation touchant le globule blanc) avec polyangéite (anciennement appelée maladie de Wegener) et les vasculites cryoglobulinémiques.

Beaucoup d'autres maladies auto-immunes existent, ceci n'étant qu'un bref aperçu. Il y en a aussi des maladies qui n'entrent dans aucune de ces catégories. Ce sont par exemple la sarcoïdose, le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante.

Il est important de réaliser qu'il existe couramment un chevauchement entre les différentes maladies auto-immunes (manifestation de plusieurs maladies chez la même personne) ou une association entre plusieurs de ces maladies (tableau «classique» de deux ou plusieurs maladies). Ceci dépend du type de maladie. Par exemple, les connectivites sont souvent associées à des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

Chaque personne étant différente, et donc chaque système immunitaire étant différent, les manifestations d'une dysfonction de ce dernier sont différentes. C'est pourquoi les tableaux «classiques» ou «typiques» ne sont que des exemples qui ne sont pas forcément adaptés à une situation donnée. Pour plus de précisions adaptées à votre situation, le mieux est de discuter avec votre médecin.

Quant à l'épidémiologie des maladies auto-immunes, elle 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 1000/10 000 chez la femme qui est touchée 5 à 10 fois plus souvent que l'homme. La polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot Sjögren et le diabète auto-immun (type 1, insulinodépendant) sont aussi des maladies systémiques fréquentes.

Leur prévalence respective est de 1000 à 4000 pour 100 000 habitants, 100 à 500 cas pour 100 000 habitants et 200 à 300 pour 100 000 habitants. La prévalence de la maladie coeliaque paraît, elle, avoir été 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, la sclérodermie et la dermatopolymyosite sont des maladies beaucoup plus rares avec une prévalence respective de 15 à 50 pour 100 000 habitants, 20 pour 100 000 habitants et 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Au total, une meilleure efficacité diagnostique, l'augmentation de la durée de

breux 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.

Comment fait-on le diagnostic ?

Le diagnostic de ces maladies est souvent difficile, car elles sont systémiques. Le fait que plusieurs organes soient touchés multiplie le nombre de symptômes. Par ailleurs, le symptôme initial n'est pas unique, stéréotypé, les patients se dirigeant, selon le symptôme principal, vers tel ou tel spécialiste d'organe. La difficulté consiste alors à appréhender l'ensemble des symptômes. Lorsque la polyarthrite est inaugurale, le patient consulte un rhumatologue. Il ira voir un dermatologue pour des problèmes cutanés, un hématologue, un néphrologue ou un dermatologue peuvent être consultés selon les organes touchés. Il ne faut pas oublier le biologiste, qui va orienter le diagnostic en fonction de la recherche d'auto-anticorps. Selon le «débrouillage» initial, les analyses faites par le biologiste permettent de préciser l'affection et parfois même de porter un diagnostic.

Il convient aussi d'être très méfiant lorsque les tests biologiques sont dissociés de la clinique. La découverte d'un auto-anticorps, hors d'un contexte clinique, ne permet pas d'affirmer l'existence d'une maladie. De même, ce n'est pas parce que l'on met en évidence un gène que le patient souffre de la maladie associée à ce gène.

La difficulté varie donc selon les maladies. Nous pouvons nous retrouver face à des maladies de diagnostic et de traitement très simples ainsi qu'à des situations très compliquées. Pour déterminer quelle maladie est présente, un bilan sanguin est nécessaire. Il permet de déterminer quels organes sont atteints et quels auto-anticorps sont présents.

L'identification des organes atteints peut nécessiter de réaliser aussi des examens radiologiques, des biopsies, des endoscopies, ou d'autres examens, de même que des consultations chez d'autres médecins. Ceci est important car sur la base des organes atteints (ce que vous pouvez ne pas ressentir pour certains organes comme le foie et le rein par exemple), les traitements et le suivi sera différent. Il en va de même selon les auto-anticorps présents, qui permettent d'orienter vers une ou l'autre maladie, et selon les situations, aident au suivi de l'activité de la maladie.

Quels traitements sont possibles ?

Selon la maladie auto-immune, différents traitements sont possibles. Ils sont adaptés à la maladie et aux organes touchés. Ce sont principalement les traitements symptomatiques (comme les antalgiques, les fébrifuges, les larmes artificielles, la salive artificielle), les traitements substitutifs lorsque la glande est détruite par le processus auto-immun (comme le remplacement des hormones qui manquent, hormone thyroïdienne ou insuline par exemple), les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les médicaments biologiques.

Le but de ces traitements est de protéger le patient d'une évolution grave de la maladie et d'améliorer sa qualité de vie. 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 (effets indésirables), 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 auto-réactifs. La corticothérapie est utilisée sur la base de ses effets essentiellement anti-inflammatoires. Quant aux anti-mitotiques, ils se déclinent de la façon suivante :

- le cyclophosphamide, agent alkylant de la famille des moutardes azotées, est prescrit dans les formes graves de patholo-

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 cortico-résistantes, le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome des anti-phospholipides, les vascularites systémiques, la maladie de Crohn, les anémies hémolytiques, le lupus, la maladie de Still, etc. ;

- des 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 ;

- des anticorps anti-CD20 : ils 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 ;

- des anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules intervenant dans le co-signal d'activation des lymphocytes T : le CTLA4-IG (abatacept) qui est une protéi-

Selon la maladie auto-immune, différents traitements sont possibles. Ils sont adaptés à la maladie et aux organes touchés. Ce sont principalement les traitements symptomatiques (comme les antalgiques, les fébrifuges, les larmes artificielles, la salive artificielle), les traitements substitutifs lorsque la glande est détruite par le processus auto-immun (comme le remplacement des hormones qui manquent, hormone thyroïdienne ou insuline par exemple), les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les médicaments biologiques.

gies systémiques ;

- le méthotrexate, analogue et antagoniste de l'acide folique, est 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'hypoxanthine, est employée 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, intervient essentiellement dans les signaux d'activation lymphocytaire ;

- le mycophénolate mofetil 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 (baisse du nombre de cellules sanguines), justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse. D'autres traitements font l'objet d'indications spécifiques ou de recherches expérimentales. Il s'agit :

- des immunoglobulines intraveineuses

ne 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 ainsi leur liaison au CD28 exprimé par les lymphocytes T.

En conclusion, 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 d'autres 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».

K. S.

*** Professeur des universités, directeur de recherches, service d'immunologie des transplantations CHU de Lyon, France**