

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2012

THESE N°

APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES EN SOINS  
PRIMAIRES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 16/11/2012

par

**Johanna ATTAL**

née le 07/12/83, à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur COGNE Michel .....Président  
Mme le Professeur FAUCHER Anne-Laure .....Juge  
Mme le Docteur PREVOST Martine .....Juge  
Mme le Docteur CIOBOTARU Monica .....Juge



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2012

THESE N°

APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES EN SOINS  
PRIMAIRES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 16/11/2012

par

**Johanna ATTAL**

née le 07/12/83, à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur COGNE Michel .....Président  
Mme le Professeur FAUCHER Anne-Laure .....Juge  
Mme le Docteur PREVOST Martine .....Juge  
Mme le Docteur CIOBOTARU Monica .....Juge

Le 01.09.2012

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :  
Monsieur le Professeur Marc LASKAR  
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS** :

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul ( <b>SUR. 31.08.2015</b> )	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
<b>AUBARD</b> Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (CS )	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (CS )	O.R.L.
<b>BONNAUD</b> François ( <b>SUR. 31.08.2015</b> )	PNEUMOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (CS)	HEMATOLOGIE

<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
<b>CLAVERE</b> Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre <b>(SUR. 31.08.2014)</b>	UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FEISS</b> Pierre <b>(SUR. 31.08.2013)</b>	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
<b>FEUILLARD</b> Jean (CS)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent (CS )	CHIRURGIE INFANTILE
<b>FUNALOT</b> Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

<b>GAINANT</b> Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian (CS)	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
<b>MERLE</b> Louis <b>(SUR. 31.08.2015)</b> (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MONTEIL</b> Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
<b>MOULIES</b> Dominique <b>(SUR. 31.08.2013)</b>	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis (CS )	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre METABOLIQUES	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
<b>VALLAT</b> Jean-Michel ( <b>SUR. 31.08.2014</b> )	NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIDAL</b> Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>VIROT</b> Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

**YARDIN** Catherine  
(C.S)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**ANTONINI** Marie-Thérèse  
(CS)

PHYSIOLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**DURAND-FONTANIER** Sylvaine

ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**LAROCHE** Marie-Laure

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

**MARIN** Benoît

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et  
PREVENTION

**MOUNIER** Marcelle  
HOSPITALIERE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE

**PICARD** Nicolas

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**CAIRE** François

NEUROCHIRURGIE



**P.R.A.G**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

MEDECINE GENERALE

**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

**DUMOITIER** Nathalie

MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**MENARD** Dominique

MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

**A notre président de thèse,**

**Monsieur le Professeur COGNE Michel**

Professeur des Universités d'Immunologie

Chef de service

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce projet et de l'honneur que vous nous faites d'avoir accepté de présider cette thèse.

Puissiez-vous trouver ici le témoignage de notre plus grand respect et de notre gratitude.

## **A notre jury**

### **Madame le Professeur FAUCHER Anne-Laure**

Professeur des Universités de Médecine interne

Chef de service

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Soyez assurée de notre respectueuse considération.

**Madame le Docteur PREVOST Martine**

Médecin généraliste

Médecin du sport

Maître de conférences

Merci de nous avoir accompagnés tout au long de notre internat de médecine générale.

Nous sommes heureux de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Soyez assuré de notre plus profond respect.

**Madame le Docteur CIOBOTARU Monica**

Praticien hospitalier de Néphrologie-Dialyse

DIU Maladies auto-immunes et Maladies systémiques

A mon amie avant tout :

Nous avons partagé de bons moments, repas et voyages ensemble, j'espère qu'il y en aura bien d'autres encore malgré la distance géographique qui s'est un peu creusée. A notre Amitié.

Et à ma Directrice de thèse :

Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans cette aventure. Je trouve que c'est une première réussie, mais je ne suis pas objective...

Je suis heureuse d'avoir fait le chemin à tes côtés, tu as toute ma reconnaissance.

### **A mes Parents,**

Merci de m'avoir tenue la main tout au long de ces années, de m'avoir accompagnée et soutenue dans mon choix de devenir médecin. Grâce à vous je n'ai manqué de rien, j'ai pu grandir et faire des études, bercée par votre amour et votre bienveillance. Vous avez été et serez toujours les piliers de ma vie quelques soient les épreuves que nous avons traversées et que nous traverserons.

### **A ma sœur Olivia,**

Mon troisième pilier... On en a fait du chemin ensemble, nous avons connu des bons moments et des moins bons aussi. Tu as su être une oreille attentive et me conseiller dans mes choix, j'espère avoir fait de même pour toi. Malgré la distance qui nous sépare nous sommes restées toujours aussi proches à mes yeux et j'en suis très heureuse.

Je t'admire dans ton choix professionnel, ce n'est pas facile tous les jours et pourtant tu ne te laisses pas abattre. « N'oublie pas, qui tu es... »

Tu as trouvé ta perle rare, je vous souhaite d'être très heureux ensemble.

### **A mon Thibaut,**

Mon dernier pilier et pas le moindre. A tes côtés je me sens aimée et en sécurité, tu m'apaises. Je te remercie de ton soutien inébranlable, même si des fois je suis loin d'être facile, je dirais même pénible. Tu représentes tellement pour moi... Merci d'avoir participé à la réalisation de ce travail, je n'y serais pas arrivée sans toi ou alors en y laissant quelques plumes. Word et Power point n'ont pas de secret pour toi, trop fort... Pour conclure je dirais que je t'aime tout simplement et que je suis très heureuse de faire la route à tes côtés.

### **A Aure et Sylvie,**

A mon tour les filles... Bon, je ne vais pas faire très original : je suis juste vraiment heureuse de vous avoir rencontrées et d'avoir pu parcourir la plus grande partie des études de médecine à vos côtés. Cela me les a rendues plus respirables et même agréables. Au-delà de cette partie, il y a eu tellement de bons moments, d'éclats de rire, de bons tablés et d'escapades... J'espère qu'il y en aura bien d'autres encore et j'en suis convaincue. Je vous remercie d'avoir lu et relu mon travail, merci de m'avoir accordée de votre temps. Merci à Etienne également. Spécial dédicace à la tente... Et puis à notre Amitié !

### **A Afiwa, Gaëlle, Pauline et Hélène,**

Mes compagnes de route d'internat et Amies... On s'est rencontrées à Limoges, nous sommes rapprochées en grande partie grâce à nos différentes provenances, Bordeaux, Poitiers, Angers et Toulouse... Nous nous sommes découvertes au fur et à mesure de notre formation, je pense qu'on peut dire que nous nous sommes adoptées mutuellement. Je suis heureuse de vous avoir trouvées, j'espère qu'on ne se perdra pas de vue. A notre Amitié !

### **Au Docteur Joëlle Chazelas,**

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre cabinet, je vous suis reconnaissante de tout ce que vous m'avez apporté, merci de votre patience et de votre écoute attentive. Je suis heureuse d'avoir pu croiser votre chemin.

### **A mon Ange gardien...**

# SOMMAIRE

## GLOSSAIRE

## INTRODUCTION

## METHODOLOGIE

1. Avant-propos
2. Objectifs de l'étude
3. Travail de recherche
4. Critères d'inclusion et d'exclusion

## MISE A JOUR DES CONNAISSANCES

1. Définition
2. Epidémiologie
3. Physiopathologie
  - 3.1 L'auto-immunité physiologique
  - 3.2 L'auto-immunité pathologique
4. Etiologies
  - 4.1 Facteurs génétiques
  - 4.2 Facteurs environnementaux
5. Nosologie et classifications
  - 5.1 Les Connectivites
  - 5.2 Les Vascularites

## QUAND PENSER A UNE MALADIE AUTO-IMMUNE

1. CLINIQUE
  - 1.1 Le revêtement cutané
    - 1.1.1 Signes spécifiques du Lupus
    - 1.1.2 Syndrome de Raynaud
    - 1.1.3 Sclérose cutanée
    - 1.1.4 Papules de Gottron
    - 1.1.5 Purpura vasculaire
    - 1.1.6 Livedo
  - 1.2 Les articulations
  - 1.3 Le syndrome sec
  - 1.4 Les atteintes cardiovasculaires



- 1.5 Les atteintes pulmonaires
- 1.6 Les atteintes du système nerveux
  - 1.6.1 Central
  - 1.6.2 Périphérique
- 1.7 Les atteintes rénales
- 1.8 Les atteintes digestives
- 1.9 L'avortement à répétition, mort fœtale in utero
- 1.10 Les atteintes ORL
- 1.11 Les atteintes ophtalmologiques

## **2. Paraclinique**

# **QUELS ANTICORPS DEMANDER, COMMENT COMPRENDRE ET INTERPRETER UN BILAN AUTO-IMMUN**

## **1. Les anticorps non spécifiques d'organe**

- 1.1 Les anticorps anti-noyaux ou **ACAN**
  - 1.1.1 Florescence homogène
  - 1.1.2 Fluorescence ponctuée
  - 1.1.3 Fluorescence nucléolaire
  - 1.1.4 Fluorescence mouchetée
  - 1.1.5 Fluorescence cytoplasmique
  - 1.1.6 Les Anticorps anti-phospholipides ou **APL**
- 1.2 Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ou **ANCA**
  - 1.2.1 Fluorescence périnucléaire
  - 1.2.2 Fluorescence cytoplasmique vraie
- 1.3 Les anticorps anti-peptides citrullinés ou **anti-CCP**
- 1.4 Le Facteur Rhumatoïde ou **FR**

## **2. Les auto-anticorps spécifiques d'organe**

## **3. Le complément sérique**

## **4. Corrélation entre l'activité de la maladie et les auto-anticorps**

## **5. Résultats à évaluer en fonction de divers paramètres**

- 5.1 Laboratoire
- 5.2 Contexte et diagnostic différentiel : les pièges diagnostiques
- 5.3 Titre

## **6. Au regard de la sécurité sociale**

# **SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES**

# **PROPOSITION D'UNE CONDUITE A TENIR DIAGNOSTIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES POUR LE MEDECIN GENERALISTE**

# **DISCUSSION**

1. **Sujet de la thèse : les maladies auto immunes**
2. **Choix de méthodologie**
3. **Sélection des articles**
4. **MAI étudiées appareil par appareil**
5. **Conduite à tenir diagnostique**

## **CONCLUSION**

## **ANNEXES**

1. **ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES SCLERODERMIE**
2. **ANNEXE 2 : CRITERES DIAGNOSTIQUES SYNDROME GOUGEROT SJOGREN**
3. **ANNEXE 3 : CRITERES DIAGNOSTIQUES POLYMYOSITES ET DERMATOPOLYMYOSITES**
4. **ANNEXE 4 : CRITERES DIAGNOSTIQUES VASCULARITES**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **TABLE DES MATIERES**

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

## **TABLE DES TABLEAUX**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

## **RESUME**

# GLOSSAIRE

**ACAN** : Anticorps anti-noyaux

**ACR**: American College of Rheumatology

**AEG** : Altération de l'état général

**ANCA** : Anticorps anti-polynucléaires neutrophiles

**Anti-CCP**: Anticorps anti-peptides citrullinés

**Anti-MAG**: Anticorps anti-myelin-associated-glycoprotein

**Anti-MPO**: Anticorps anti-myéloperoxydase

**Anti PR3** : Anticorps anti-protéinase 3

**APL** : Anticorps anti-phospholipides

**ARA II** : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

**ASSIM** : Association des collègues des enseignants d'Immunologie des universités des langues françaises

**BAV** : Bloc atrio-ventriculaire

**CBP** : Cirrhose Biliaire Primitive

**CH** : Centre Hospitalier

**COFER** : Collège Français des Enseignants en Rhumatologie

**CRP** : C reactive protein

**CS** : Maladie de Churg et Strauss

**CUEN** : Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie

**DI** : Diabète de type I

**DPM** : Dermatopolymyosite

**ELISA**: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**EULAR**: European League Against Rheumatism

**EPPs**: Electrophorèse des protéines sériques

**FR** : Facteur Rhumatoïde

**HAI** : Hépatopathies auto-immunes  
**HAS**: Haute Autorité de Santé  
**HLA** : Human Leukocyte Antigen  
**IFI** : Immunofluorescence indirecte  
**Ig** : Immunoglobuline  
**IR** : Insuffisance rénale  
**LB** : Lymphocytes B  
**LES** : Lupus Erythémateux Systémique  
**LT** : Lymphocytes T  
**MAI** : Maladies auto-immunes  
**MW** : Maladie de Wegener  
**PM** : Polymyosite  
**PN** : Polyangéite Nécrosante  
**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde  
**SEP** : Sclérose en plaque  
**SGS** : Syndrome de Gougerot Sjögren  
**Vs** : Vitesse de sédimentation

# INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes (MAI) représentent un groupe de pathologies hétérogènes inflammatoires, se traduisant par des signes cliniques très variés, qui peuvent être communs à plusieurs maladies.

Dans la revue de la littérature, la prévalence en Médecine Générale est estimée comme faible, sans néanmoins avoir été quantifiée. De ce fait, ce groupe de maladies reste en définitive moins connu et moins bien maîtrisé quant à sa prise en charge initiale. Malgré leur faible prévalence, les MAI représentent la troisième cause de morbidité des pays développés. (1) (2) (3)

Le Médecin généraliste est naturellement le premier recours du patient. Il a donc un rôle primordial quant au dépistage et au diagnostic de ces pathologies.

Ces maladies ont une évolution chronique, marquée ainsi par des poussées et des complications. Les conséquences portent donc sur (1) :

- L'engagement du pronostic vital.
- L'altération de la qualité de vie avec la présence de séquelles, un handicap parfois majeur.
- Le retentissement psychologique et l'impact sur les relations sociales.

Notre travail a pour objectif principal de permettre aux Médecins généralistes de diagnostiquer plus facilement et plus rapidement une maladie auto-immune.

Initialement, nous rappellerons l'état actuel des connaissances sur ce type de pathologie.

Puis nous présenterons un ensemble de signes cliniques et biologiques qui doivent faire évoquer une MAI aux Médecins généralistes et les conduire vers des investigations complémentaires.

Par la suite, nous aborderons les différents outils diagnostiques à utiliser lors du bilan de première intention en soins primaires.

Enfin, une conduite à tenir destinée aux Médecins généralistes sera proposée d'après une revue de la littérature.

# METHODOLOGIE

## 1. AVANT-PROPOS

L'origine de ce travail est issue d'une situation clinique à laquelle j'ai été confrontée au cours d'un stage d'internat de Médecine Générale, dans le service de Néphrologie du Dr Rémi BOUDET du Centre Hospitalier (CH) de Brive-la-gaillarde. En voici le récit :

*Mme D., âgée de 77 ans est initialement hospitalisée dans le service de Cardiologie du CH de Brive pour bloc atrio-ventriculaire (BAV) de haut degré. L'étiologie de ce BAV paroxystique est liée à une hyperkaliémie secondaire à une insuffisance rénale (IR). Une échographie-doppler des artères rénales est alors réalisée afin d'explorer l'IR de la patiente. Elle retrouve uniquement un frein hémodynamique important sur les artérioles rénales, ce qui est une caractéristique d'une néphroangiosclérose hypertensive.*

*Mme D. est connue hypertendue sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) et sous inhibiteur calcique. Le contexte de déshydratation suite à une récente gastro-entérite aiguë, associé aux ARAII, implique l'hypothèse d'une IR fonctionnelle à l'origine du tableau.*

*Ont été réalisés, une réhydratation parentérale et un changement de sa bithérapie anti-hypertensive pour une monothérapie calcique plus fortement dosée. L'évolution de la patiente est ainsi favorable dans le service. L'IR régresse et Mme D. sort de Cardiologie avec un suivi programmé néphrologique.*

*Des consultations de contrôle sont donc réalisées dans les mois qui ont suivi son hospitalisation. Il est ainsi diagnostiqué une nouvelle dégradation de la fonction rénale associée à une gammopathie monoclonale à immunoglobuline M/kappa. Il n'y a pas de contexte favorisant cette nouvelle décompensation rénale. La patiente est donc ré-hospitalisée cette fois-ci dans le service de Néphrologie.*

*A l'interrogatoire de l'examen d'entrée, nous retrouvons :*

- *Un phénomène de Raynaud*
- *Une dysphagie*
- *Un syndrome sec buccal*

*L'observation physique, met en évidence les signes suivants :*

- *Une sclérodactylie, un visage figé*

- Une limitation de l'ouverture buccale (3 cm)
- Des télangiectasies faciales

Des investigations complémentaires ont été réalisées. Parmi les résultats, on retrouve en dehors du pic monoclonal et de l'insuffisance rénale :

- Une anémie, des chaînes légères plasmatiques kappa
- Des anticorps anti-nucléaires avec un titre positif de 1/2560 et une fluorescence mouchetée. Des anti-Scl70 positifs et des anti-SSA et SSB négatifs
- Des mégacapillaires à la capillaroscopie

**A ce stade, sont évoqués les diagnostics de :**

- **Sclérodermie**
- **Syndrome lymphoprolifératif**

Devant les premiers résultats retrouvés, sont effectués :

- Un myélogramme suivi d'une biopsie ostéo-médullaire révélant un aspect compatible avec un lymphome de la zone marginale.
- Une biopsie des glandes salivaires accessoires : l'examen anatomopathologique est en faveur d'un Syndrome de Gougerot Sjögren
- Une biopsie rénale révélant un aspect de fibrose rénale importante, des dépôts de chaînes légères Kappa.

**Nous posons donc le diagnostic de Sclérodermie associée à un syndrome de Gougerot et à un Lymphome de la zone marginale.**

D'autres explorations supplémentaires sont venues compléter le bilan de retentissement, notamment au niveau des organes nobles. Il est dépisté un syndrome restrictif pulmonaire avec fibrose mais sans hypertension artérielle pulmonaire. Il est donc associé à une insuffisance rénale sévère, qui a évolué secondairement et a abouti à un traitement par hémodialyse, ceci malgré la mise en place de la thérapeutique précoce. Après plusieurs mois de dialyse la patiente finira par décéder.

L'histoire de cette patiente nous a en grande partie inspiré ce sujet de thèse. En effet, bien avant la découverte de l'atteinte rénale, la patiente présentait déjà des signes cliniques cutanés fortement évocateurs de Sclérodermie. Ces signes sont simplement mis en évidence lors de l'inspection, temps clé de l'examen clinique, et lors de l'interrogatoire. La patiente qui a donc consulté de nombreuses fois son Médecin généraliste, n'a pas été dépistée précocement. Ceci n'est en aucune sorte une mise en accusation du médecin traitant de Mme D. En extrapolant à l'ensemble des maladies auto-immunes, nous avons pu

ainsi mettre en exergue la difficulté diagnostique, de par très certainement, la rareté de ce groupe de maladies en Médecine Générale.

D'autre part, les stages chez le praticien au cours de l'internat, nous ont confortés dans le choix de ce sujet : nous avons été confrontés à des difficultés dans le cadre de quelques situations cliniques, en rapport avec les pathologies auto-immunes.

Les difficultés rencontrées par mes maîtres de stage, portaient essentiellement sur la compréhension et l'interprétation d'un bilan auto-immun et sur ce que doit contenir un bilan diagnostique de première intention. La diversité des signes cliniques qui évoquent une maladie auto-immune et le choix de la démarche diagnostique expliquent que ce thème soit moins bien maîtrisé en soins primaires.

## 2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

**L'objectif principal** de notre étude est :

Aider les Médecins généralistes à diagnostiquer précocement les MAI grâce à notamment, la proposition d'un protocole diagnostique basé sur un travail de synthèse.

**Les objectifs secondaires** sont de :

- Mettre à jour les connaissances actuelles sur les MAI.
- Permettre une meilleure compréhension et utilisation du bilan auto-immun par les Médecins généralistes.

## 3. TRAVAIL DE RECHERCHE

Notre étude est basée sur une recherche bibliographique, dont la stratégie s'est déroulée en plusieurs étapes.

D'une part, nous avons utilisé le moteur de recherche Google. Il nous a permis d'identifier des sites de références, même s'il ne correspond pas à un moteur de recherche spécifiquement médical.



Parmi les résultats, nous avons utilisé les données issues du site de l'ACR (American College of Rheumatology), de l'EULAR (European League Against Rheumatism), de l'HAS (Haute Autorité de Santé). Nous nous sommes ainsi référés aux recommandations françaises et internationales portant sur le sujet. Sur le plan international, il n'existe pas de conférence de consensus commune au diagnostic des MAI. Cependant, nous avons retrouvé des recommandations concernant des critères diagnostiques et des données de prise en charge propres à certaines MAI, telles que la Polyarthrite Rhumatoïde, le Lupus...

Nous avons également identifié les sites de référence des Collèges des Enseignants, dont nous avons utilisé les données, notamment celles de l'ASSIM (ASSociation des collèges des enseignants d'IMmunologie des universités des langues françaises), du CUEN (Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie), du COFER (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie). Les sites en ligne d'universités de médecine nous ont donné des bases bibliographiques. Les Universités médicales virtuelles, le site de Médecine Générale ESCULAPE, ont fait de même.

D'autres parts, nous nous sommes servis des moteurs de recherche médicaux tels que Pubmed, Science direct et le Cismef. Ils nous ont permis d'obtenir des articles scientifiques issus de revues médicales de référence, grâce aux abonnements en ligne de la bibliothèque universitaire de médecine de Limoges. Par exemple, nous avons pu nous référer au « Journal of Autoimmunity », à l'« Autoimmunity Reviews », à « La Revue de médecine Interne ». Nous avons réalisé les recherches de manière successive, en utilisant des mots clés comme « Lupus », « Auto-immune diseases » et des associations de mots tels que « Auto-immune diseases and diagnosis », « Auto-immune diseases and general practice ».

Nous nous sommes également référés à des articles de la « Revue du Praticien » et à des sections d'ouvrage portant sur le sujet des MAI.

#### 4. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Nous avons essayé d'adapter l'ensemble des données bibliographiques à la Médecine Générale, par conséquent de les aborder d'un œil de Médecin généraliste.

**Nous avons ainsi sélectionné :**

- Des sources répondant directement à l'objectif principal d'aide au diagnostic des MAI. De plus, des écrits en rapport avec les objectifs secondaires.
- Des données de recommandations nationales et internationales.
- Plus particulièrement, des sources ayant un lien direct avec la Médecine Générale.
- Des articles médicaux issus de revues scientifiques de référence en Médecine Interne.

**Nous avons donc exclu :**

- Des sources ne répondant ni à l'objectif principal d'aide au diagnostic des MAI, ni aux objectifs secondaires.
- Les articles et les données trop spécialisés qui s'écartent du point de vue de la Médecine Générale.

**EN VOICI LES RESULTATS :**

# MISE A JOUR DES CONNAISSANCES

## 1. DEFINITION

Les MAI correspondent à un ensemble de manifestations inflammatoires cliniques diverses. Elles sont secondaires à une réaction immunitaire contre les antigènes marqueurs de notre organisme. Cette réaction résulte de la perte de la tolérance du soi. (1)

Les MAI sont un groupe de maladies hétérogènes, rares et polymorphes. Néanmoins, certaines peuvent être graves car invalidantes et/ou mortelles. (4)

La morbidité de ce groupe de maladies, est tout d'abord liée à la pathologie elle-même par :

- l'atteinte des organes nobles
- l'augmentation du risque cardio-vasculaire
- les complications néoplasiques

De plus elle est également en rapport avec les effets secondaires des traitements spécifiques (complications infectieuses, métaboliques, osseuses et néoplasiques). (1) (2) (3)

Les maladies auto-immunes sont en général d'étiologies précises inconnues, de déterminisme multifactoriel avec notamment une part environnementale et des gènes de susceptibilité. (5) (6)

Elles sont caractérisées par la présence d'auto anticorps, de lymphocytes T (LT) auto réactifs.

D'évolution chronique, les MAI sont généralement classées en spécifiques d'organes et en non spécifiques ou MAI systémiques. (5)

## 2. EPIDEMIOLOGIE

Il s'agit de maladies rares, touchant 5 à 10% de la population mondiale (les maladies rares étant définies par une fréquence de survenue inférieure à 1/2000). Dans 80% des cas, ce sont des pathologies à prédominance féminine.

Elles représentent la troisième cause de morbidité des pays développés, après les maladies cardiovasculaires et cancéreuses. On dénombre à ce jour environ 80 maladies auto-immunes.

Les valeurs épidémiologiques que l'on peut trouver dans la littérature sont extrêmement variables, ce qui souligne les caractères importants génétiques et environnementaux. (5) (4) (6)

MALADIES AUTO-IMMUNES	PREVALENCE
<b>Thyroïdite auto-immune</b>	1% de la population féminine
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	0,5% de la population féminine
<b>Syndrome Gougerot-Sjögren</b>	1 à 5/1000
<b>Diabète de type I</b>	2 à 3/1000
<b>Maladie Cœliaque</b>	1/300 à 1/1000
<b>Lupus et Sclérose en plaque (SEP)</b>	1/2000
<b>Maladie de Crohn</b>	1/10000
<b>Myasthénie</b>	14/100000
<b>Sclérodermie (cutanée diffuse)</b>	5/100000

*Tableau 1 : Exemple de taux de prévalence de maladies auto-immunes (1)*

## 3. PHYSIOPATHOLOGIE

### 3.1 L'auto-immunité physiologique

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène.

Cette reconnaissance s'effectue via des récepteurs spécifiques appartenant aux cellules de l'immunité. Certains de ces récepteurs sont capables de répondre à des molécules identiques à celle du soi.

L'organisme présente donc un système de double régulation. Il permet de neutraliser les éléments auto-réactifs, qu'il soit des clones cellulaires ou des auto-anticorps, ainsi que de neutraliser les antigènes du non soi.

Il permet également de tolérer nos propres cellules, il s'agit d'un phénomène naturel qui correspond à une tolérance constante de la part du système immunitaire. (7) (8)

Il existe trois types de tolérance: (9) (8)

- **La tolérance centrale :** dès le stade embryonnaire, il s'effectue une éducation des LT et des lymphocytes B (LB), respectivement dans le thymus et dans la moelle osseuse. Cela permet une sélection négative ou positive, éliminant ainsi les clones auto-réactifs.
- **La tolérance périphérique :** elle est définie par la présence d'une éducation à la maturation des lymphocytes tout au long de la vie. Les clones auto-agressifs seront soit détruits par apoptose, soit inactivés par anergie clonale (c'est à dire paralysie sans destruction).
- **L'immuno-régulation :** elle fait intervenir des cellules T immuno-régulatrices qui viennent s'opposer à la différenciation des LT. La nature précise des cellules T régulatrices, habituellement CD4+, et surtout leur mode d'action, restent incertains. Les cytokines produites par ces cellules pourraient jouer un rôle majeur, notamment les cytokines Th1 vis-à-vis des réactions cellulaires et les cytokines Th2 vis-à-vis de la production des anticorps. Mais la réalité de l'intervention des cytokines en général, et de ces cytokines Th1 et Th2 en particulier, reste hypothétique dans beaucoup de modèles. (4) (2)

Parmi les cellules de l'immunité, les lymphocytes B caractérisés d'auto-réactifs, produisent des auto-anticorps dits naturels à taux faible, poly spécifiques et

non pathogènes. Le siège des LB se trouve dans les organes lymphoïdes et la moelle. La présence d'auto-anticorps est donc un phénomène normal chez un sujet sain. Le taux est ainsi un élément indispensable pour distinguer l'aspect physiologique du pathologique. (1)

Il existe de la même façon des lymphocytes T auto-réactifs cytotoxiques, producteurs de cytokines, de faible activité. Le siège des LT se situe dans le thymus. (4)

## 3.2 L'auto-immunité pathologique

Elle correspond à la perte de la tolérance du soi. (1) (10)

Le système de régulation de l'auto-immunité physiologique peut être défaillant. Par conséquent, il peut entraîner une immunodéficience (favorisant des cancers et des infections), ou une hyperactivité (favorisant des maladies auto-immunes et allergies).

Il peut ainsi apparaître une auto-immunité pathologique, auto-agressive. Cela peut donc être le point de départ 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 environnementaux. (5) (11)

Il en découle des mécanismes lésionnels multiples :

- Les LT 8 cytotoxiques peuvent induire des lésions cellulaires (exocytose de molécules cytotoxiques, induction d'apoptose de cellules cibles...).
- Les auto-anticorps peuvent être à l'origine de lyse cellulaire, de dépôts de complexes immuns. Ils peuvent également interférer avec des récepteurs cellulaires et différentes structures cellulaires. (4)

## 4. ETIOLOGIES

### 4.1 Facteurs génétiques

**Le terrain immunogénétique** est fondamental comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. De plus, la concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes, est en faveur de l'influence des facteurs génétiques. (5)

Il ne s'agit pas d'affections mono-géniques. En effet, différents gènes sont candidats : gènes du système Human Leukocyte Antigen (HLA), gènes de la fraction du complément, gènes de cytokines. Par exemple, le système HLA B27 est un marqueur de susceptibilité de Spondylarthropathie, de la même façon, le système HLA DR4 pour la Polyarthrite Rhumatoïde.

L'étude de l'expression différentielle de certains gènes au cours des maladies auto-immunes peut orienter la recherche sur ces gènes candidats.

**L'ethnie** influence la survenue de certaines MAI. Par exemple, le Diabète de type 1 est plus fréquent chez les personnes de type caucasiennes, tandis que le Lupus est plus grave pour les personnes afro-américaines et hispaniques.

### 4.2 Facteurs environnementaux

Voici une liste non exhaustive des facteurs environnement-dépendants (1):

- **Alimentation**, le gluten dans la Maladie cœliaque par exemple.
- **Tumeurs**, le Vitiligo secondaire à un mélanome par exemple.
- **Infections**, l'hépatite B corrélée à la Périarthérite noueuse, l'hépatite C à la cryoglobulinémie. (12)
- **Facteur hormonal**, la grossesse favorise le Lupus par exemple.
- **Iatrogénie**, beaucoup de médicaments ont été déterminés inducteurs de maladies auto-immunes, notamment dans le Lupus :

Antiarythmiques	Quinine ( <i>Quinine</i> ) Quinidine ( <i>Cardioquine, Longacor</i> ) Disopyramide ( <i>Isorythm, Rythmodan</i> )
Antihypertenseurs	Méthildopa ( <i>Aldomet</i> ) Bétabloquants (surtout acébutolol, <i>Sectral</i> ) Énalapril ( <i>Rénitec</i> ) Clonidine ( <i>Catapressan</i> ) Minoxidil ( <i>Lonoten</i> ) Prazosine ( <i>Minipress</i> )
Psychotropes	Chlorpromazine ( <i>Largactil</i> ) Clobazam ( <i>Urbanyl</i> ) Lithium ( <i>Théralite</i> )
Anticonvulsifs	Phénytoïne ( <i>Dyhdan</i> ) Carbamazépine ( <i>Tegretol</i> ) Primidone ( <i>Mysoline</i> ) Éthosuximide ( <i>Zarontin</i> )
Anti-thyroïdiens	Propylthiouracile ( <i>Propylthiouracile</i> )
Antibiotiques	Acide nalidixique ( <i>Négram</i> ) Isoniazide ( <i>Rimifon</i> ) Nitrofurantoïne ( <i>Furadantine</i> ) Minocycline ( <i>Mestacyne, Minolis, Mynocine</i> ) Griséofulvine ( <i>Griséfuline</i> ) Rifampycine ( <i>Rifadine, Rimactan</i> ) Rifabutine ( <i>Ansatipine</i> )
Anti-inflammatoires et immunomodulateurs	Pénicillamine ( <i>Trolovol</i> ) Sulfasalazine ( <i>Salazopyrine</i> ) Mésalazine ( <i>Pentasa</i> ) Olsalazine ( <i>Dipentum</i> ) Anti-TNF $\alpha$ ( <i>Rémicade, Enbrel, Humira</i> ) Interleukine 2 ( <i>Proleukin</i> ) Interféron $\alpha$ ( <i>Ropheron, Introna, Laroféron</i> ) Interféron $\gamma$ ( <i>Imukin</i> )
Diurétiques	Hydrochlorothiazide ( <i>Esidrex</i> )
Divers	Simvastatine ( <i>Lodales, Zacor</i> ) L-Dopa ( <i>Modopar, Sinemet</i> ) Déferiprone ( <i>Ferriprox</i> ) – Dextran ferreux ( <i>Promit</i> )

Tableau 2 : Principaux médicaments responsables de lupus induit (13) (14)

- **Terrain psychologique**, lorsqu'il est fragilisé avec un syndrome dépressif, du stress ou encore un traumatisme, il peut favoriser la perte de la tolérance du soi. (5) (15)

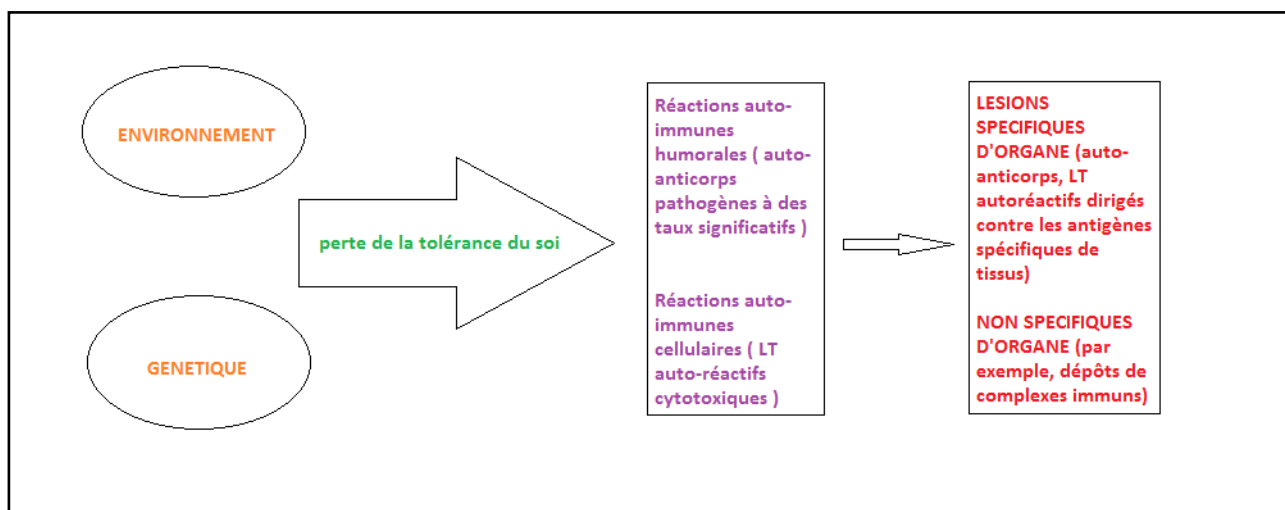


Illustration 1: MAI, synthèse physiopathologie & étiologies

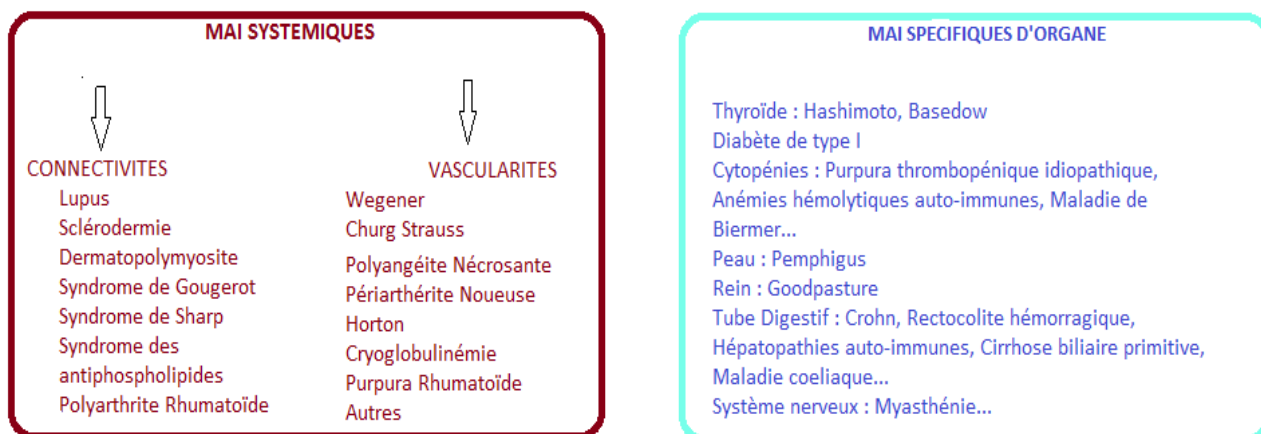


## 5. NOSOLOGIE ET CLASSIFICATIONS

D'après les données de la littérature, il existe plusieurs modalités de classifications :

- La classification la plus reconnue et la plus employée, reste celle opposant les MAI en deux grands groupes:
  - les systémiques : connectivites et vascularites
  - les spécifiques d'organes
- Les MAI à médiation cellulaire via LT auto-réactif versus les MAI à médiation humorale via auto-anticorps.
- Les MAI à auto-anticorps pathogènes versus les MAI à auto-anticorps non pathogènes, ces derniers étant définis comme des marqueurs simples.
- Les MAI avec marqueurs d'auto-immunité (la majorité des maladies) versus les MAI sans marqueurs d'auto-immunité, nécessitant donc d'autres explorations à visée diagnostique. (16)

Les connectivites sont secondaires à une atteinte diffuse du tissu conjonctif, tandis que les vascularites dépendent d'une atteinte diffuse des vaisseaux sanguins. (1)



*Illustration 2: Exemple de classification MAI*

L'ensemble des MAI spécifiques d'organe sera orienté vers chacune des Spécialités Médicales d'organe correspondantes alors que les MAI systémiques seront en général adressées en Médecine Interne.

## 5.1 Les Connectivites

Selon les données de la littérature, il s'agit d'un ensemble de maladies relevant préférentiellement des classifications de l'« American College of Rheumatology »(ACR). Pour chaque connectivite correspond des critères diagnostiques précis. 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. Ces critères sont donc imparfaits, ils ont été remaniés au cours du temps et le seront probablement encore. (1) (17)

Voici deux exemples de critères diagnostiques selon l'ACR pour le Lupus Erythémateux Systémique (LES) et la Polyarthrite Rhumatoïde (PR).

**CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LUPUS SELON L'ACR**

**Score  $\geq$  4/11**

---

**CRITERES CLINIQUES**

1. Erythème en aile de papillon
  2. Lésion discoïdale
  3. Ulcération de la muqueuse buccale
  4. Photosensibilisation
  5. Arthrites non érosives
  6. Sérites (Péricardite, Pleurésie)
  7. Atteintes du système nerveux central (Convulsion ou Psychose)
- 

**CRITERES BIOLOGIQUES**

8. Protéinurie, sédiment urinaire pathologique
9. Cytopénies
10. Anticorps antinucléaires
11. Autres auto-anticorps (anti Sm, anti DNA, sérologie VDRL+)

*Tableau 3 : Critères Diagnostiques du Lupus (ACR) (18)*

**CRITERES DIAGNOSTIQUES DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON L'ACR****≥ 1 articulation gonflée****+****Soit 1 érosion radiographique typique****Ou****Soit score ≥ 6 selon la grille suivante****TYPE D'ATTEINTE ARTICULAIRE (0-5)**

1 articulation moyenne ou grosse	0
2 à 10 articulations moyennes ou grosses	1
1 à 3 petites articulations	2
3 à 10 petites articulations	3
> 10 articulations (au moins 1 petite)	5

**SEROLOGIE (0-3)**

Ni FR, ni anti CCP positifs	0
≥ un test faiblement positif	2
≥ un test fortement positif	3

**DUREE DE LA SYNOVITE (0-1)**

< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

**REACTION A LA PHASE AIGÛE (0-1)**

Ni CRP, ni Vs élevée	0
CRP ou Vs élevée	1

*Tableau 4 : Critères diagnostiques de Polyarthrite Rhumatoïde (ACR) (18)*

## 5.2 Les Vascularites

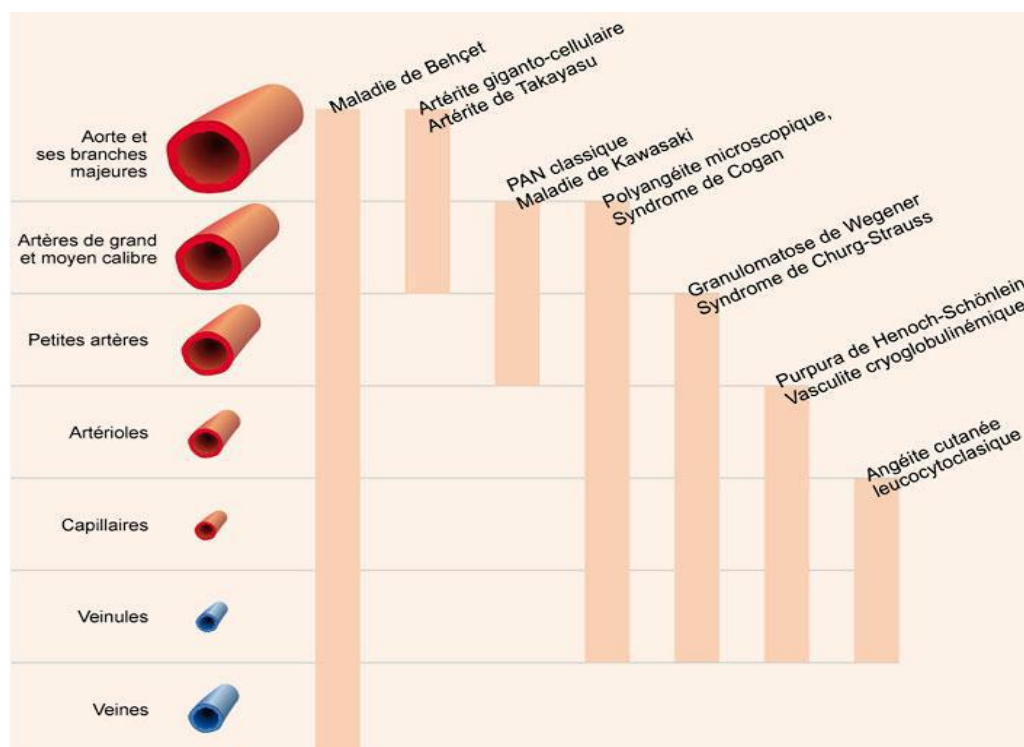
(19)

Il existe plusieurs classifications, dont deux principales qui ressortent dans les données de la littérature :

- **Nomenclature de Chapel Hill** (1994) qui s'appuie sur l'histologie et les mécanismes pathogéniques.
- **ACR** (1990) qui se base sur des critères cliniques, biologiques et histologiques.

Les données histologiques sont fonction du type de calibre du vaisseau atteint et du type de l'atteinte vasculaire.

La classification la plus adaptée semble être celle de Chapel Hill pour sa simplicité et pour le fait qu'elle reflète et soit en adéquation avec les mécanismes physiopathogéniques de ces maladies.



*Illustration 3 : Vasculites classifiées selon la taille prédominante du vaisseau touché (20)*

## VASCULITE DES GROS VAISSEAUX

- **Artérite giganoto-cellulaire ou de Horton** : Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses branches majeures, avec prédilection pour les branches extra-crâniennes de la carotide interne. Touche fréquemment les artères temporales. Survient chez les patients de plus de 50 ans, et est fréquemment associée à la Pseudo polyarthrite rhizomélique.

- **Artérite de Takayasu** : Inflammation granulomateuse de l'aorte et de ses branches majeures. Survient le plus souvent chez les patients de moins de 50 ans.

## VASCULITE DE VAISSEAUX DE TAILLE MOYENNE

- **Périartérite noueuse** : Inflammation nécrosante des artères de moyen et petit calibre, sans glomérulonéphrite.

- **Maladie de Kawasaki** : Artérite touchant les grosses, moyennes et petites artères et associée à une atteinte musculo-cutanée et ganglionnaire. Les artères coronaires sont souvent touchées. Survient surtout chez les enfants.

## VASCULITE DES PETITS VAISSEAUX

- **Granulomatose de Wegener** : Inflammation granulomateuse touchant le tractus respiratoire, le tractus ORL et vasculite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules, artérioles, artères). Une glomérulonéphrite nécrosante est fréquente.

- **Syndrome de Churg-Strauss** : Inflammation granulomateuse, riche en éosinophiles touchant le tractus respiratoire et vasculite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre. Associé en général à un asthme et une éosinophilie.

- **Polyangéite microscopique** : Vasculite nécrosante avec peu ou pas de dépôts immuns, touchant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Une glomérulonéphrite et une capillarite pulmonaire sont souvent présentes.

- **Purpura de Hennoch-Schönlein (purpura rhumatoïde)** : Vasculite avec des dépôts à prédominance d'immunoglobuline A, touchant les petits vaisseaux. Classiquement il entraîne une atteinte cutanée, digestive, glomérulaire et articulaire.

- **Vasculite cryoglobulinémique** : Vasculite avec des dépôts immuns de cryoglobulines, touchant les petits vaisseaux et associée à des cryoglobulines dans le sérum. Les cryoglobulinémies sont des immunoglobulines présentes dans le sang, qui précipitent à des températures inférieures à 37°C. La peau et les glomérules sont fréquemment touchés.

- **Angéite cutanée leucocytoclasique** : Angéite cutanée leucocytoclasique isolée, sans vasculite systémique ou glomérulonéphrite.

*Tableau 5 : Noms et définitions des vasculites, Conférence de consensus de Chapel Hill (21)*

A noter qu'il existe des vascularites associées aux néoplasies et aux hémopathies sous la forme de **Syndrome paranéoplasique** difficile à confirmer. Il est évoqué lorsqu'il y a parallélisme entre l'évolution de ces pathologies. Le mécanisme et le lien de causalité restent inconnus.

# QUAND PENSER A UNE MALADIE AUTO-IMMUNE

Dans un premier temps nous aborderons volontairement les données diagnostiques appareil par appareil plutôt que pathologie par pathologie. Cela permettra de mieux se mettre à la place d'un Médecin généraliste qui examine un patient dans son cabinet médical ou qui reçoit des résultats de bilans biologiques.

## 1. CLINIQUE

Gardons à l'esprit que même rares, ces maladies vont nécessiter un diagnostic précoce pour éviter des complications graves, mortelles ou des séquelles.

Quels sont les symptômes d'alerte ?

Ces symptômes d'alerte sont soit spécifiques à un type de maladie, soit communs à plusieurs maladies.

On recherchera avant tout de la **fièvre** et une **altération de l'état général (AEG)** comprenant une anorexie, un amaigrissement et une asthénie.

### 1.1 Le revêtement cutané

#### 1.1.1 Signes spécifiques du Lupus

(22)

**Photosensibilité** : elle est présente dans 90% des cas, et se manifeste par une éruption érythémato-squameuse au niveau du décolleté, du visage, des mains et du haut du dos.

**Lupus aigüe** : dont le Vespertilio, celui-ci se manifeste par une éruption squameuse non prurigineuse, à caractère bilatérale et symétrique des régions



malaires. Atteinte du même type au niveau des mains, respect du dos des articulations.



*Illustration 4 : Masque lupique (23)*

Diagnostic différentiel du vespertilio : l'acné rosacé avec une couperose.

**Lupus subaigüe** : il s'agit d'une éruption auriculaire polycyclique pouvant évoluer vers des cicatrices pigmentées.



*Illustration 5 : Lupus subaigüe (24)*

**Lupus chronique** : ou lupus discoïde, lésion hyperkératosique, épaissie et papuleuse. Atrophie cicatricielle avec une alopécie quand cela survient sur le cuir chevelu.



*Illustration 6 : Lupus discoïde (23)*

Diagnostic différentiel : les nodules de Sarcoïdose (violacés avec grains jaunâtres apparaissant à la vitro pression).

**Lésions des muqueuses, lichénoïdes.**

1.1.2 Syndrome de Raynaud

(22) (16)

Il s'agit d'un acrosyndrome vasculaire paroxystique défini comme un accès ischémique aigu réversible en quelques minutes. Il est déclenché surtout par le froid et par les émotions.

Il se présente en règle générale selon trois phases successives plus ou moins constantes. Contrairement à l'acrocyanose, la phase syncopale est TOUJOURS constante, douloureuse. Vient ensuite la cyanose et la phase hyperhémique se manifestant par des brûlures.



*Illustration 7 : Syndrome de Raynaud (25)*

Ce syndrome est fréquent : 10% des femmes et 6% des hommes (3 femmes pour 2 hommes).

Il peut être primitif donc idiopathique, c'est alors la **maladie de Raynaud** : forme la plus fréquente, bénigne et familiale (artères digitales et micro circulation distale normales).

Il peut également être une conséquence d'une affection primaire, c'est alors le **Syndrome de Raynaud secondaire** :

- soit à une atteinte de paroi artérielle : artérite
- soit à une modification du tonus vasculaire artériel
- soit à une modification du contenu (viscosité plasmatique ou sanguine).

Divers arguments sont en faveur du Syndrome de Raynaud secondaire :

- La survenue tardive notamment après 40 ans est suspecte.
- La topographie : les pouces sont touchés
- Il affecte autant les hommes que les femmes
- Les troubles trophiques associés: nécroses pulpaire (petite zone noirâtre de la pulpe du doigt, douloureuse puis insensible, escarre qui tombe ensuite, laissant des cicatrices déprimées)
- L'absence d'un pouls est évocatrice, ainsi qu'une manœuvre d'Allen anormale
- Des symptômes généraux y sont associés.

Un diagnostic différentiel est à évoquer, l'érythermalgie :

Elle correspond à l'apparition de doigts violacés sans phase syncopale faisant évoquer un Syndrome Myéloprolifératif.

Les signes pathologiques visibles à la capillaroscopie en faveur du diagnostic des maladies de système sont les suivants :

- Raréfaction capillaire
- Aspect anormal avec des méga-capillaires (très dilatés, parfois visible à l'œil nu). Ils sont pathognomoniques de la Sclérodémie.

Il est très important d'inspecter les mains du patient, afin de rechercher :

- Un repli sus-unguéal : hyperkératose cuticulaire
- Des hémorragies en flammèche : microangiopathies visibles à l'œil nu à la sertissure de l'ongle
- Des télangiectasies

### 1.1.3 Sclérose cutanée

(22)

Il s'agit d'un remaniement fibreux du tissu sous cutané avec par conséquent une rétraction de la peau. Celle-ci est donc tendue, épaissie et indurée.

La sclérose est très souvent rencontrée dans la Sclérodermie qu'elle soit diffuse ou limitée.

Ce phénomène peut s'observer :

- Au niveau des doigts, c'est la **sclérodactylie**. Par ailleurs, elle peut être associée à des ulcérations de la pulpe des doigts par phénomène ischémique.
- Au niveau du visage, la présence d'un faciès figé, cireux, des lèvres effilées et une diminution de l'ouverture buccale.



*Illustration 8 : Sclérodactylie (26)*



*Illustration 9 : Sclérose cutanée du visage (27)*

De la même façon, on retrouve la sclérodactylie dans le Syndrome de **Crest**, l'associant à d'autres signes :

- **C**alcinose sous cutanée
- Syndrome de **R**aynaud
- Atteintes **o**Esophagiennes
- **S**clérodactylie
- **T**élangiectasie

#### 1.1.4 Papules de Gottron

(22)

Elles sont typiques dans les Dermatopolymyosites.

Les **papules de Gottron** correspondent à des papules infiltrées et violines, en regard du dos des articulations des doigts. Elles peuvent évoluer vers une dépression atrophique centrale.



*Illustration 10 : Papules de Gottron (28)*

Le **Signe de Gottron** se définit lui, par des lésions érythémateuses présentes le long des gaines tendineuses.

**L'œdème rose violacé palpébral bilatéral** est également caractéristique des Dermatopolymyosites. Il ne doit pas être confondu avec l'hématome bilatéral orbitaire dans l'Amylose.

### 1.1.5 Purpura vasculaire

(22) (29)

Il s'agit d'un purpura infiltré, présentant un caractère orthostatique avec ainsi une prédominance aux membres inférieurs. On note l'absence de fièvre et de thrombopénie associées.

Cela peut être évocateur de Vascularites.

### 1.1.6 Livedo

(22) (29)

Il se définit par un érythème violacé en forme de maille, visible plus particulièrement au niveau des genoux.

Il existe de façon **physiologique**, avec un aspect réticulé.

Son existence peut être aussi **pathologique**, il se nomme alors livedo Racemosa, se présentant sous la forme de mailles fines et non fermées. Il doit

faire évoquer un Syndrome des antiphospholipides, une Cryoglobulinémie, une Vascularite et doit amener à la réalisation d'un bilan approfondi.



*Illustration 11 : Livedo racemosa (30)*

## 1.2 Les articulations

(22)

Les atteintes articulaires regroupent les arthralgies et les arthrites, qui répondent à des caractéristiques précises orientant vers une maladie auto-immune.

Par exemple, dans le cadre de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) :

- Atteintes articulaires symétriques, inflammatoires, bilatérales.
- Localisation préférentielle au niveau des poignets, des métacarpophalangiennes, des interphalangiennes proximales tout en respectant les distales (contrairement aux Spondylarthropathies).
- Destruction des articulations avec déformation, ce qui n'est pas le cas dans le Lupus où les atteintes articulaires sont régressives.

### 1.3 Le syndrome sec

(22)

Ses manifestations cliniques sont :

- La sensation de bouche sèche
- La raréfaction voir l'absence de larme avec une irritation oculaire fréquente.

Histologiquement, le syndrome sec se définit par la présence d'un infiltrat lymphoïde au niveau des glandes lacrymales et salivaires.

Ce syndrome peut être soit physiologique ou soit apparaître sous traitement tels que : les médicaments codéinés, les psychotropes, les anti-cholinergiques, les morphiniques.

Il est également évocateur du **Syndrome de Gougerot Sjögren (SGS)**. Les arguments en faveur du SGS sont : la présence d'auto-anticorps spécifiques, de parotidite, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et bien entendu de l'examen anatomopathologique des glandes salivaires.

### 1.4 Les atteintes cardiovasculaires

(22) (29)

Les signes cliniques d'une **péricardite** peuvent amener au diagnostic de MAI telles que le Lupus ou la PR.

La symptomatologie d'**insuffisance cardiaque** chez une femme jeune doit faire penser à une myocardite lupique.

L'**endocardite** à hémocultures négatives ou sans fièvre est évocatrice de MAI notamment du Lupus.

Les **thromboses veineuses profondes** doivent faire évoquer un Syndrome des antiphospholipides entre autre. En particulier chez la femme jeune.

Des **infarctus multiples** doivent conduire à la recherche de Vascularites.



## 1.5 Les atteintes pulmonaires

(22)

De la même façon que la péricardite, les signes cliniques d'une **pleurésie** peuvent faire évoquer un Lupus ou une PR.

L'**asthme à début tardif** après l'âge de 40 ans, associé au caractère sévère et à une cortico-dépendance doivent faire évoquer le diagnostic de Vasculite de Churg Strauss.

La **fibrose pulmonaire** se manifeste par de fins crépitants bilatéraux et des images en verre dépoli au scanner. Elle peut être évocatrice de la PR.

L'**hypertension artérielle pulmonaire** se traduit par une auscultation pulmonaire normale sauf si une fibrose y est associée. Parfois on note la présence de douleur thoracique, de syncope d'effort, d'insuffisance cardiaque droite avec dyspnée. Elle peut entre autre, être en faveur, d'une Sclérodémie ou d'un Lupus.

## 1.6 Les atteintes du système nerveux

### 1.6.1 Central

L'**accident vasculaire cérébral thrombotique** du sujet jeune, doit faire évoquer un Lupus, un Syndrome des antiphospholipides, une Vasculite cérébrale. On retrouve alors de petites plages multiples d'ischémie cérébrale, au scanner. (22)

Des **troubles psychiatriques** peuvent également faire partie des symptômes d'une MAI. Une psychose peut rentrer dans le cadre d'un neurolupus par exemple. (22)

A noter que la **dépression** est à rechercher chez les sujets souffrant de MAI. Il s'agit d'un facteur de co-morbidité à prendre en compte dans la prise en charge thérapeutique, de la même façon que les facteurs de risque cardiovasculaires. (22) (31)

## 1.6.2 Périphérique

L'atteinte du système nerveux périphérique peut être en faveur de Vascularites (Wegener, Churg Strauss) et se manifester par : (22)

- Localisations diffuses et multiples (multinévrite).
- Déficit distal asymétrique plutôt sensitif que moteur.
- Association à un œdème du membre touché.

## 1.7 Les atteintes rénales

(22)

L'association d'un **œdème** diffus et d'une **protéinurie** supérieure à 0,5g/24H ou une **hématurie** doivent mener à un bilan étiologique de MAI ; il faut notamment penser au Lupus ou à une vascularite des petits vaisseaux.

## 1.8 Les atteintes digestives

(22)

Les manifestations digestives les plus fréquentes sont :

- L'**ictère** pouvant faire suspecter une Hépatopathie auto-immune.
- Une **alternance diarrhée constipation** chez le sujet jeune, une **rectorragie**, des **ulcérations anales**, peuvent être évocateurs d'une Entéropathie inflammatoire.
- La **cassure de la courbe de croissance** associée à des signes digestifs font penser à une Maladie cœliaque.

## 1.9 L'avortement à répétition, mort fœtale in utero

(22)

Les fausses couches répétées doivent faire rechercher un Syndrome des antiphospholipides.

## 1.10 Les atteintes ORL

Les Rhinites récidivantes, notamment croûteuses, les sinusites et otites à répétition du sujet adulte doivent faire rechercher une Maladie de Wegener. (22)

## 1.11 Les atteintes ophtalmologiques

En général, il s'agit de tableaux de baisse de l'acuité visuelle. Cette présentation là, n'est cependant pas spécifique de MAI. L'association à un œil indolore et blanc peut faire penser à :

- Une maladie de Horton si **Neuropathie optique ischémique antérieure**
- Une SEP si **Névrite optique rétrobulbaire**

La présence associée d'un œil rouge et douloureux peut faire évoquer une **uvéite antérieure** et donc une maladie de Beçhet, une Spondylarthropathie, une PR ou encore une Sarcoïdose.

Par ailleurs, une **diplopie** avec un tableau d'**exophtalmie** est en faveur d'une maladie de Basedow. (22)

## 2. PARACLINIQUE

(22)

Les signes paracliniques fortuits les plus fréquemment rencontrés et pouvant faire évoquer une MAI sont :

- Les **cytopénies** dans le Lupus, le Syndrome des antiphospholipides (SAPL). Ou encore l'anémie dans la Maladie de Biermer.
- Un **syndrome inflammatoire biologique** avec une CRP (C reactive protein) et/ou une Vs (vitesse de sédimentation) élevées. Dans le Lupus il s'agit d'une dissociation Vs/CRP, avec élévation de la Vs et une CRP normale.

- Une **dysthyroïdie biologique** doit faire rechercher une Maladie de Hashimoto ou une Maladie de Basedow.
- Des **troubles hépatiques biologiques** faisant rechercher notamment une hépatopathie auto-immune.
- Une **protéinurie** à la bandelette urinaire, évocatrice entre autre de Lupus.
- Une **hypergammaglobulinémie polyclonale** à l'électrophorèse des protéines sériques (EPPs) se retrouve dans la majorité des MAI, mais aussi en cas d'infections, d'hémopathies lymphoïdes, d'hépatopathies chroniques, de néphropathies à Ig A et de Sarcoïdose.
- Les **troubles de la coagulation**, tels qu'un TCA spontanément allongé, est en faveur d'un anticoagulant circulant et donc du SAPL par exemple.
- Un **faux VDRL positif, avec un TPHA négatif** fait suspecter une MAI avec la présence d'un antiphospholipide.

## QUELS ANTICORPS DEMANDER, COMMENT COMPRENDRE ET INTERPRETER UN BILAN AUTO-IMMUN

La présence d'**auto-anticorps** dans le sang n'est pas forcément significative de maladie auto-immune.

Il est important de respecter l'ordre clinique puis biologique dans la démarche diagnostique.

Le bilan auto-immun repose essentiellement sur la recherche d'auto-anticorps, qui sont des éléments importants d'aide au diagnostic. Cependant, chaque type d'auto-anticorps a une valeur diagnostique +/- pronostique qui dépend des critères variables de sensibilité et de spécificité du test de dépistage utilisé. Il n'y a pas de standardisation internationale des méthodes de détection, les valeurs normales peuvent donc varier selon les populations étudiées et les techniques employées. (32)

D'après les données de la littérature, des **biomarqueurs protéiques** ont été isolés par des méthodes telles que la chromatographie. Ils seraient capables d'intervenir dans la prédiction, le diagnostic et/ou le pronostic de MAI, sous la forme de profils protéomiques. Et ils feraient ainsi l'objet de thérapies ciblées. Cependant, ces biomarqueurs mis en évidence sont en attente d'être validés par d'autres études. (33) (34)

Nous allons nous focaliser en particulier sur les auto-anticorps non spécifiques d'organe. Ceux étant spécifiques d'organe sont prescrits avant tout en fonction du contexte clinique, des symptômes propres à un organe en particulier. (5) (17)

Devant le nombre conséquent d'antigènes et d'anticorps connus, il faut une stratégie avec hiérarchisation des examens de dépistage. En effet il serait impossible d'explorer en routine l'ensemble des systèmes antigène-anticorps.

En général, la démarche choisie consiste en des examens en cascade avec en premier lieu l'**immunofluorescence indirecte**. En effet, il s'agit d'une méthode simple, très sensible, rapide et adaptée aux examens en série de dépistage. Cette technique est cependant moins spécifique que la méthode **ELISA**, (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), qui lui succède dans la

hiérarchie des examens, parmi d'autres méthodes venant affiner et préciser le diagnostic. (32) (35) (36)

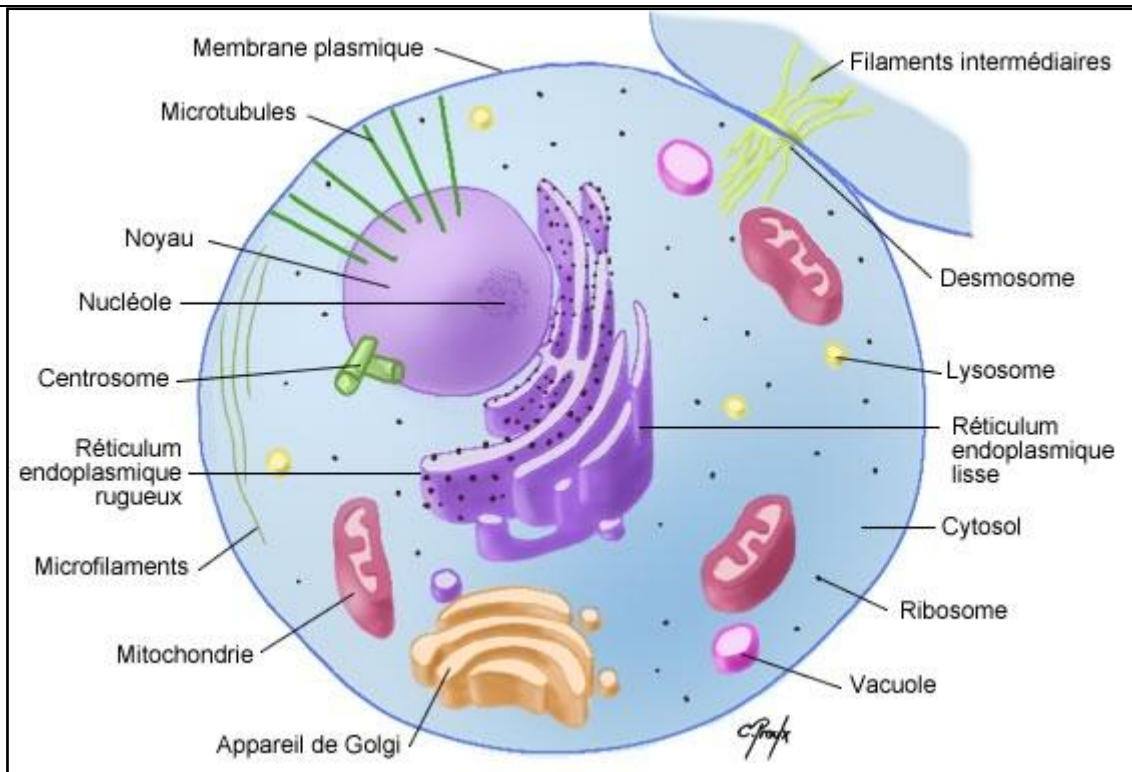
La recherche a permis récemment l'émergence de nouvelles techniques de biologie moléculaire, capables de simultanément identifier et titrer des auto-anticorps. Plusieurs données sont ainsi détectées au même moment sur/dans un même support. Cependant cela requiert la participation d'un laboratoire d'immunologie. Les techniques les plus prometteuses en ce qui concerne l'analyse des profils antigéniques et des auto-anticorps sont : (37) (38) (39)

- **Les micro-puces** à antigènes ou à anticorps ou à protéines : méthode permettant de réaliser plusieurs mesures en une seule manipulation grâce à une puce miniaturisée porteuse d'un répertoire de multiples antigènes/anticorps/protéines
- **La fluorimétrie en flux** : dont le support correspond à des microbilles recouvertes d'Ag, colorées par deux molécules fluorescentes (rouge et infra-rouge), un auto-antigène correspondant à un code de fluorescence

Ces nouvelles techniques ont des avantages évidents en ce qui concerne le faible volume des échantillons, la quantité de réactifs nécessaire et les coûts d'exécution moindres pour la mise en évidence de nombreux auto-anticorps. Elles soulèvent toutefois un certain nombre de questions. En effet, la valeur prédictive positive d'un auto-anticorps est souvent fortement liée à la probabilité pré-test de la maladie associée. Or, en recherchant un nombre élevé d'anticorps simultanément, le nombre de tests positifs découverts de manière fortuite, sans clinique associée augmentera, et la question de la signification d'un auto-anticorps chez un sujet sain risque de se poser plus souvent. (32)

A ce jour, l'immunofluorescence indirecte reste la technique gold standard de dépistage d'après l'ACR. (35)

Avant d'aborder le détail du dépistage des auto-anticorps, il paraît nécessaire d'effectuer un rappel sur la structure cellulaire de base, pour mieux comprendre :



*Illustration 12 : Schéma synthétique de la structure d'une cellule (40)*

## 1. LES ANTICORPS NON SPECIFIQUES D'ORGANE

### 1.1 Les anticorps anti-noyaux ou **ACAN**

(5)

Les anticorps antinucléaires correspondent à des auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs éléments du noyau des cellules qui sont alors considérés comme des antigènes du non soi (étranger à l'organisme). Ils sont en rapport avec les connectivites.

La technique de référence qui permet de dépister ces marqueurs est l'immunofluorescence indirecte (ou IFI) sur des cellules HEP2. Ces dernières sont des cellules cancéreuses, par conséquent des cellules avec un gros noyau.

Elles servent d'outils pour le repérage des auto-anticorps.

Les cellules HEP2 sont disposées sur des lames, le sérum du patient est alors mis en contact avec ces cellules. S'il y a des auto-anticorps, ils se fixent sur les éléments du noyau cellulaire. Ensuite lui succède une étape de lavage puis la

## QUELS ANTICORPS DEMANDER, COMMENT COMPRENDRE ET INTERPRETER UN BILAN AUTO-IMMUN

mise en contact avec des anticorps de synthèse marqués par de la fluorescéine. Ces derniers sont capables de reconnaître les auto-anticorps. La lame est alors prête à être observée au microscope.

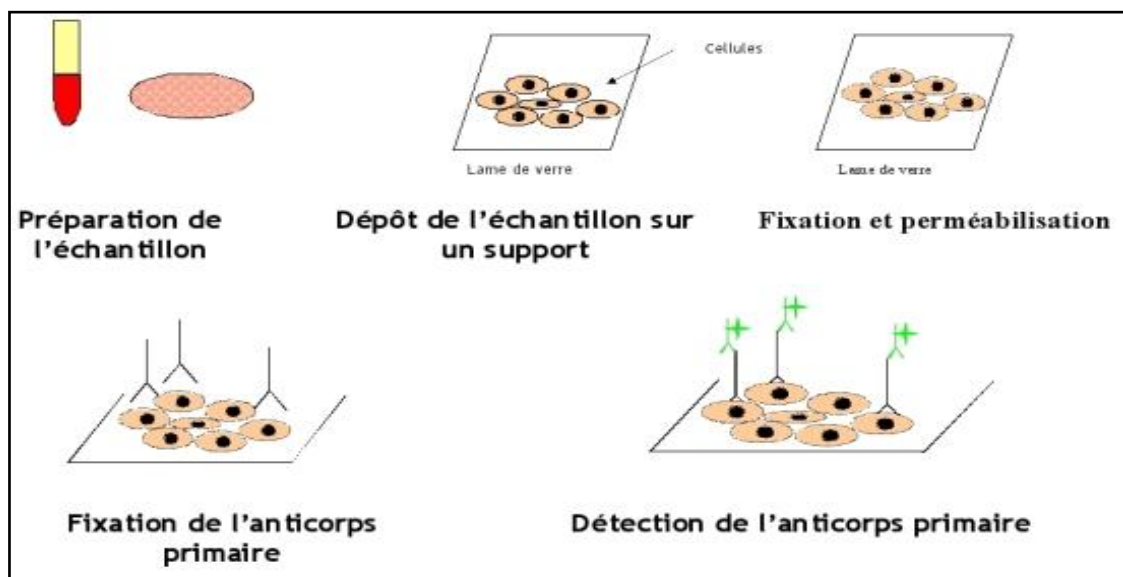
Il est réalisé par la suite une dilution du sérum traité par les anticorps marqués. Elle permet de donner le titre d'auto-anticorps dépistés : en effet, le titre  $[1/x]$  correspond au rapport de 1 sur le nombre représentant la dernière dilution effectuée avant de faire disparaître complètement la fluorescence.

Donc plus il y a de dilution, plus le titre diminue et plus il y a d'auto-anticorps en nombre.

La technique de l'IFI permet donc d'obtenir un titre et un aspect de la fluorescence.

**Le titre** tente de déterminer un taux significatif de la présence d'auto-anticorps.

**L'aspect de fluorescence** correspond à un type de matériel nucléaire reconnu par l'auto-anticorps. Il permet donc de déterminer le type d'ACAN propre à certaines MAI non spécifiques d'organe.



*Illustration 13 : Schéma de synthèse immunofluorescence indirecte (41)*

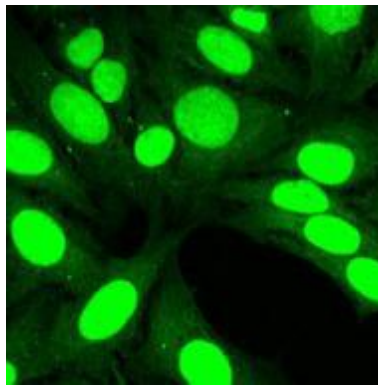


**Il existe 5 types importants d'aspect de fluorescence :**

### 1.1.1 Florescence homogène

Les auto-anticorps ainsi repérés, reconnaissent du matériel génétique dans le noyau : des histones, des nucléosomes, de l'ADN.

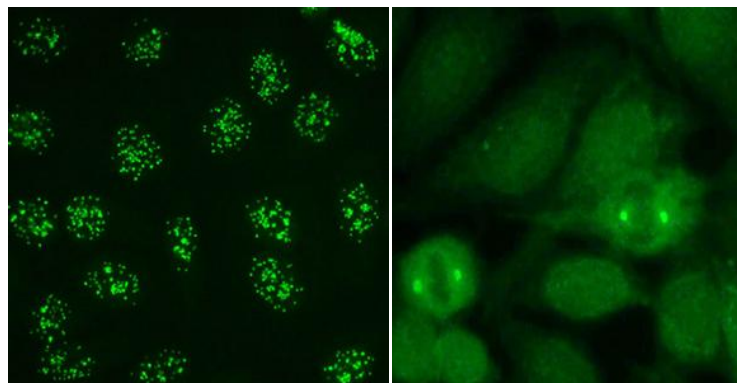
Par exemple, les anti-ADN sont retrouvés spécifiquement dans le Lupus. Les anti-histones sont présents dans les Lupus induits.



*Illustration 14 : fluorescence homogène (42)*

### 1.1.2 Fluorescence ponctuée

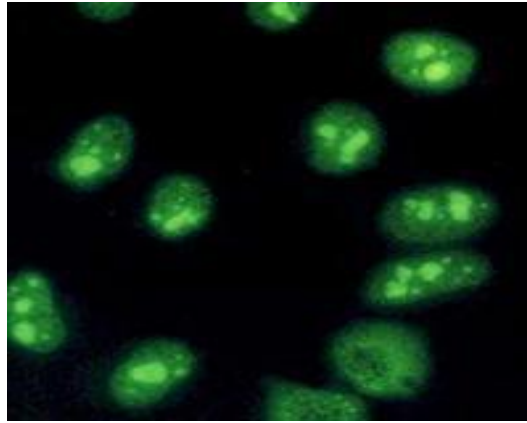
Il s'agit de la reconnaissance des centromères des chromosomes. Les anti-centromères sont spécifiques du Syndrome de CREST.



*Illustration 15 : fluorescence ponctuée (42)*

### 1.1.3 Fluorescence nucléolaire

Elle correspond à la présence d'anticorps anti-topoisomérase 1 ou anticorps Scl70 en faveur de la Sclérodémie systémique.



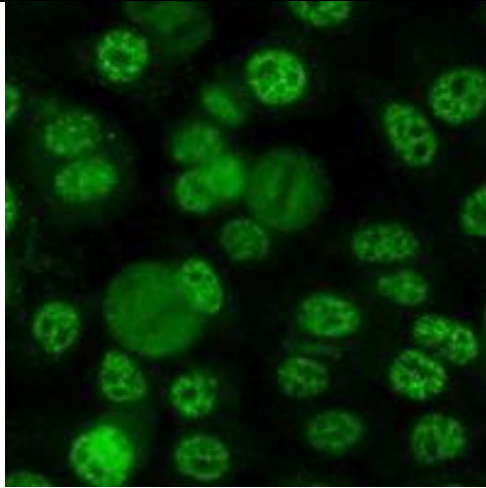
*Illustration 16 : fluorescence nucléolaire (42)*

### 1.1.4 Fluorescence mouchetée

C'est la plus fréquente. Les anticorps reconnaissent les antigènes solubles du noyau, ils sont appelés les anticorps anti-ENA.

Ils comportent :

- Les **anti-RNP** présents dans le Syndrome de Sharp, c'est-à-dire une association entre un Lupus, une Polyarthrite Rhumatoïde, une Sclérodémie et une Dermatopolymyosite.
- Les **anti-Sm** qui sont les anticorps les plus spécifiques du Lupus.
- Les **anti-SSA** présents dans le Gougerot, les Lupus systémiques, subaigus et congénitaux.
- Les **anti-SSB** sont propres au Gougerot.



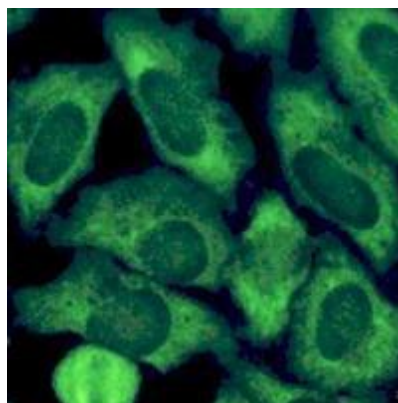
*Illustration 17 : fluorescence mouchetée (42)*

### 1.1.5 Fluorescence cytoplasmique

Les anticorps anti-cytoplasme sont multiples, ils ne sont pas tous dirigés contre des antigènes à proprement parler nucléaires. Ils peuvent être dirigés contre les ribosomes dans le cadre du Lupus avec une symptomatologie neurologique. De la même façon :

- les **anti-mitochondries** dans la Cirrhose Biliaire Primitive (CBP)
- les **anti-actine** dans les hépatopathies auto-immunes (HAI)
- les **anti-Jo1** dans les myopathies inflammatoires

Ces derniers relèvent de laboratoires spécialisés.



*Illustration 18 : fluorescence cytoplasmique (42)*

QUELS ANTICORPS DEMANDER, COMMENT COMPRENDRE ET INTERPRETER UN BILAN  
AUTO-IMMUN

CONNECTIVITES	ANTICORPS ASSOCIES	SENSIBILITE EN %	SPECIFICITE EN %
<b>LES</b>	ACAN	93	57
	Anti-DNA	19-82	96-99
	Anti-Sm	5-30	Elevée
	Anti-RNP	25-45	Faible
	Anti-SSA	25-35	87-94
<b>SCLERODERMIE</b>	ACAN	85	54
	Anti-SCI 70	20-26	90-100
<b>CREST</b>	Anti-centromère	61-65	84-98
<b>SGS</b>	Anti-SSA	8-70	87
	Anti-SSB	14-60	94
<b>POLYMYOSITE</b>	Anti-Jo1	10-30	Elevée

*Tableau 6 : Exemples de valeurs diagnostiques d'une série d'auto-anticorps pour leurs connectivites correspondantes (32)*

### 1.1.6 Les Anticorps anti-phospholipides ou **APL**

Ces anticorps appartiennent aux anticorps anti-nucléaires. Ils complètent un bilan d'ACAN, chez les patients ayant un trouble de la coagulation et/ou des thromboses avérées, des avortements à répétition. Ils regroupent :

- Anticorps circulants lupiques
- Anti-cardiolipines
- Anti-β2GP1

La méthode ELISA est la technique de dépistage utilisée.

Le principe est le même que la méthode de l'IFI. En effet, il s'agit de mettre en contact un échantillon d'antigène connu, avec le sérum du patient dans des microplaques composées de puits. Après incubation, on rajoute dans les puits, des immunoglobulines anti-anticorps humains marquées par une enzyme. La reconnaissance des auto-anticorps, présents initialement dans le sérum du

patient, se fait donc par ces immunoglobulines. Afin que la réaction soit visible en microscopie, un substrat de l'enzyme de marquage est incorporé dans les puits. La présence des couples immunoglobulines marquées et auto-anticorps est donc détectée de manière quantitative, car la densité optique de la coloration réactionnelle est proportionnelle au taux d'auto-anticorps présents.  
(35) (36)

## 1.2 Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ou **ANCA**

(5)

Leur présence est en rapport avec les vascularites. Ce sont des auto-anticorps qui ciblent des composants du cytoplasme des cellules neutrophiles.

Le dépistage de ces anticorps est effectué selon la même technique de référence que les ACAN, qui est l'IFI.

L'outil cellulaire change, on utilisera ainsi des polynucléaires neutrophiles humains.

**Il existe 2 types de fluorescence :**

### 1.2.1 Fluorescence périnucléaire

Ce sont les **pANCA**, anticorps présents dans la Maladie de Churg et Strauss (CS) et dans la Polyangéite Nécrosante (PN). Dans 90% des cas, ce sont des anti-MPO (myéloperoxydase).

### 1.2.2 Fluorescence cytoplasmique vraie

Il s'agit des **cANCA** en rapport avec la Maladie de Wegener (MW). Dans 90% des cas, il s'agit d'anti-PR3 (protéinase3).

### 1.3 Les anticorps anti-peptides citrullinés ou **anti-CCP**

Les anti-CCP sont dirigés contre des peptides riches en citrulline, on les appelle « facteurs anti-périnucléaires ». Il a été mis en évidence que l'antigène cible de ces anticorps était la filaggrine produisant après l'intervention d'une enzyme spécifique, de la citrulline. (43) (44)

En 1998, G. A. Shellekens et coll. ont montré que des anticorps réagissant avec des peptides synthétiques contenant cet acide aminé inhabituel, étaient présents dans plus de 70 % des sérums de Polyarthrite Rhumatoïde. L'utilisation d'une version cyclique du peptide a alors permis la mise au point d'un test Elisa pour la recherche d'anti-CCP (43).

Les anti-CCP ont une meilleure spécificité que le Facteur Rhumatoïde (FR) dans la PR. En effet, voici un tableau récapitulant sensibilité, spécificité et valeur prédictive des anti-CCP versus le FR dans la PR. Ceci est basé sur une étude issue des « Annals of Rheumatic Diseases » et réalisée sur 249 patients vus consécutivement en clinique de rhumatologie. (45) (46)

	<b>Sensibilité en %</b>	<b>Spécificité en %</b>	<b>Valeur prédictive positive</b>	<b>Valeur prédictive négative</b>
<b>ANTI CCP</b>	66	90	83	79
<b>FR</b>	72	80	77	75

*Tableau 7 : Valeurs diagnostiques et pronostiques des anticorps caractérisant la PR (45) (46)*

On retrouve également les anti-CCP dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis cutané dans 1 à 5% des cas. De la même façon, il peut être aussi présent dans le Lupus, le Gougerot et rarement dans la Sclérodermie. Dans ce dernier cas, il faut penser à un syndrome de chevauchement avec une PR éventuellement encore infra clinique. (39)

Les anti-CCP corréleront l'activité de la PR, et peuvent être considérés comme un facteur prédictif de PR chez les sujets asymptomatiques et positifs aux anti-CCP (44).

## 1.4 Le Facteur Rhumatoïde ou **FR**

Ce sont des auto-anticorps dont la caractéristique est d'être le plus souvent des immunoglobulines de type M, dirigées contre le fragment Fc des immunoglobulines de type G. Plus rarement, ce sont des immunoglobulines de type G ou A.

Le FR se détecte par les réactions de Waaler-Rose et au latex. C'est le marqueur biologique essentiel de la Polyarthrite Rhumatoïde. Néanmoins, certaines PR sont séronégatives pour le FR. De plus le FR n'est pas spécifique à cette pathologie. Nous pouvons ainsi retrouver ce dernier dans :

- Le Lupus, 20-30% des cas
- Le Gougerot, 20-40% des cas
- La Sclérodemie, 20% des cas
- Le Syndrome de Sharp
- Les Vascularites rhumatoïdes
- Des maladies infectieuses (50% des endocardites bactériennes subaiguës, 100% des leishmanioses, hépatites C)
- Des Fibroses pulmonaires idiopathiques
- Des Cirrhoses hépatiques
- Des Hémopathies lymphoïdes
- La population générale

Globalement, la méthode de Waaler-Rose utilise des globules rouges humains Rhésus O négatif sensibilisés par des immunoglobulines G de lapin anti-hématies humaines. Le FR contenu dans le sérum du patient reconnaît ainsi les immunoglobulines G fixées sur les globules rouges. La réaction est visible au microscope.

La réaction au latex est basée sur le même principe : les hématies sont remplacées par du latex.

Le dépistage peut se faire sur lame et le dosage en tube.

Les seuils de positivité retenus sont le 1/64e pour la réaction de Waaler-Rose et le 1/80e pour le test au latex. (39) (43) (35) (47)

QUELS ANTICORPS DEMANDER, COMMENT COMPRENDRE ET INTERPRETER UN BILAN AUTO-IMMUN

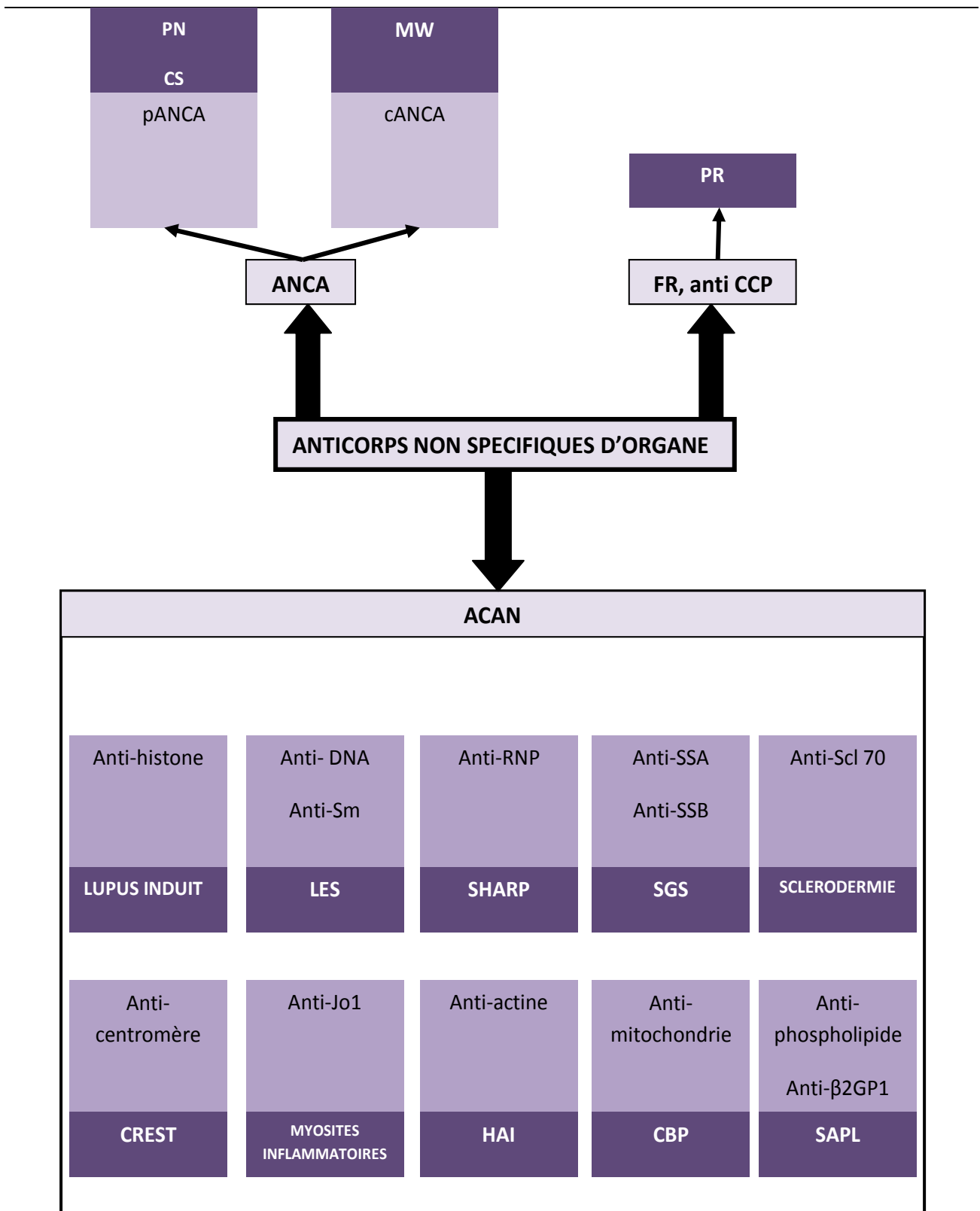


Illustration 19 : Synthèse de la correspondance des anticorps non spécifiques d'organe (48)



## 2. LES AUTO-ANTICORPS SPECIFIQUES D'ORGANE

Les auto-anticorps spécifiques d'organe sont détectés de la même façon par les méthodes de l'IFI et ELISA. Seul le support employé change : les outils utilisés sont des sections de tissus spécifiques d'organe provenant la plupart du temps de primates. (36)

## 3. LE COMPLEMENT SERIQUE

Le dosage du complément s'effectue grâce à des méthodes immuno-chimiques, il comprend l'évaluation pondérale des fractions C1q, CH50, C3 et C4.

Les **hypercomplémentémies** sont non spécifiques des MAI, elles témoignent de la présence d'un syndrome inflammatoire.

Les **hypocomplémentémies** sont d'étiologies multiples et peuvent être secondaires à un excès de consommation du complément. En effet, elles sont observées dans le Lupus, dans certaines vascularites mais aussi dans de nombreuses pathologies infectieuses. (35)

## 4. CORRELATION ENTRE L'ACTIVITE DE LA MALADIE ET LES AUTO-ANTICORPS

(5)

Il n'existe pas systématiquement de corrélation entre l'activité de la MAI et la valeur d'auto-anticorps.

En effet, il existe un rapport étroit entre les anti-ADN et le Lupus : ils augmentent lors des poussées, diminuent quand un traitement est débuté. Leur réascension peut précéder une poussée lupique.

Les autres auto-anticorps anti-nucléaires ne corrèlent en rien l'évolution de la maladie : donc il n'y a pas de suivi par auto-anticorps pour un Gougerot ou

encore une Sclérodémie. Il n'y a pas non plus de rapport entre le FR, les anti-ccp et l'activité de la PR.

Le titre des anti-récepteurs à l'acétylcholine corrèle l'activité de la Myasthénie, de la même façon les anti-endomysium et anti-gliadine de la Maladie Cœliaque. Contrairement au Diabète de type I, où il n'y a pas de corrélation des auto-anticorps spécifiques avec l'activité de la maladie. En effet, l'évolution de la maladie entraîne la disparition progressive des auto-anticorps du Diabète insulino-dépendant. (49)

A noter que la présence d'ACAN de manière isolée, correspond à un risque peu élevé de faire une MAI.

Cependant, les sujets qui développent des MAI avaient pour la plupart des ACAN positifs bien avant la déclaration de la maladie. En effet, une étude américaine parue dans « The New England Journal » en 2003 a été effectuée afin d'établir un rapport entre un pourcentage de patients positifs pour des auto-anticorps et la date du diagnostic de la maladie lupique. Ceci a été réalisé en fonction du temps, avec une part rétrospective au diagnostic bien entendu. Elle met en évidence que la présence d'un titre positif d'ACAN, est prédictive chez 80% des femmes lupiques.

De nombreuses études ont démontré la présence d'auto-anticorps spécifiques détectés dans la phase préclinique de la pathologie. De plus, l'augmentation de la présence d'auto-anticorps dans l'organisme est un facteur de risque de développement de MAI. (50)

Des mesures préventives peuvent ainsi être mises en place dans certains cas. Par exemple, la présence d'anti-DNA chez un sujet asymptomatique devrait impliquer une éviction de la lumière ultra-violette et du tabac, un régime alimentaire comprenant des acides gras insaturés, une supplémentation en vitamine D. (51)

La surveillance par le médecin généraliste est donc importante. Son rôle devra être avant tout celui de rassurer le patient à risque, tout en le surveillant sur le plan clinique.

## 5. RESULTATS A EVALUER EN FONCTION DE DIVERS PARAMETRES

### 5.1 Laboratoire

(5) (17) (31)

Il existe des disparités entre les différents laboratoires.

Le résultat d'analyse est opérateur-dépendant, il nécessite donc un entraînement important, une expérience professionnelle solide.

La qualité de l'appareillage est également déterminante.

Il n'y a pas de contrôle qualité ni de standardisation inter-laboratoire. Il faut donc s'adresser à un laboratoire de confiance.

Certains laboratoires inscrivent un diagnostic correspondant aux résultats, favorisant ainsi l'angoisse du patient et par conséquent la recherche de celui-ci sur internet. Nous passons alors du temps à expliquer au patient que ses plaintes, ses symptômes ne concordent pas avec les résultats du laboratoire. C'est un paramètre à prendre en compte dans le choix de son laboratoire.

### 5.2 Contexte et diagnostic différentiel : les pièges diagnostiques

(5) (1)

Le caractère isolé de la présence d'ACAN avec le reste du bilan auto-immun négatif, fait suspecter autre chose qu'une MAI non spécifique d'organe :

- Des **médicaments inducteurs** (Béta-bloquants, antiépileptiques, antihypertenseurs...)
- Une **hépatopathie auto-immune**

- Une activation du système immunitaire qui doit faire rechercher un **processus néoplasique**. 5 à 20% des lympho-proliférations B produisent un auto-anticorps : (39)
  - Anti-MAG (myelin-associated-glycoprotein) et neuropathie
  - Anti-hématie et anémie hémolytique (Coombs +)
- Des **infections** comme une endocardite ou une hépatite.
- Un **terrain prédisposant** à une MAI qui implique un suivi clinique régulier. La détection positive des ACAN chez des patients sains pourrait s'expliquer par la présence d'une structure appelée « dense fine speckled 70 » composant les ACAN. Son absence entraîne donc l'apparition d'une symptomatologie. L'IFI révèle ainsi un manque de spécificité. (52)
- Une **situation de vie** telle que la grossesse, peut révéler des maladies.

### 5.3 Titre

(5)

Le seuil de positivité du titre d'ACAN et d'ANCA correspond en général à 1/160.

Chez les sujets âgés, il y a des précautions à prendre, 1/160 n'étant plus significatif (53). En effet le titre est souvent élevé à un âge avancé, et en particulier chez la femme, en période d'activité génitale et pendant la grossesse. D'ailleurs la prédominance féminine s'explique en partie par la mutation génique et l'expression intensifiée du chromosome X. (54)

## 6. AU REGARD DE LA SECURITE SOCIALE

(5) (55)

Le coût de la demande d'un dosage d'ACAN correspond à 8€ avec la méthode de l'IFI et 16€ avec la méthode moins employée d'ELISA.

En moyenne, le coût est aux alentours des 10€, de même que pour la plupart des explorations demandées concernant les MAI systémiques et MAI spécifiques d'organe.

## QUELS ANTICORPS DEMANDER, COMMENT COMPRENDRE ET INTERPRETER UN BILAN AUTO-IMMUN

---

Ces examens doivent être demandés, en présence d'éléments cliniques orientant vers une MAI.

Il est indiqué dans la nomenclature de la sécurité sociale que si les ACAN reviennent positifs, le laboratoire doit faire le typage des ACAN sans prescription tenue du médecin. Le patient sera ainsi remboursé pour les deux examens. Si les ACAN sont négatifs, le laboratoire s'en arrête là en accord avec la nomenclature.

# SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO- IMMUNES

Afin que l'approche diagnostique soit la plus complète et la plus claire possible, nous allons grâce à une série de tableaux de synthèse, reprendre les MAI systémiques et les MAI spécifiques d'organe les plus fréquentes.

*Les caractères en italique dans les tableaux correspondent aux diagnostics fréquemment associés à la pathologie traitée.*

CONNECTIVITES	ELEMENTS CLINIQUES DIAGNOSTIQUES	ELEMENTS PARACLINIQUES DIAGNOSTIQUES
<b>Lupus Erythémateux Systémique</b> <b>(56) (57)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Femme jeune, ethnie noire plus fréquente</li> <li>▪ AEG, fièvre</li> <li>▪ Éruption érythémateuse visage, alopecie Ulcérations buccales, génitales</li> <li>▪ Polyarthrite, oligoarthrite non destructive, ténosynovite, ostéonécrose</li> <li>▪ Syndrome néphrotique, hématurie</li> <li>▪ Neuropathies périphériques et centrales, troubles psychotiques</li> <li>▪ Sérites</li> </ul>	<p><b>Dissociation CRP/Vs</b> : élévation Vs, CRP normale sauf si infection associée.</p> <p>Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>Cytopénies</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p>Protéinurie, hématurie</p> <p>ACAN non spécifique</p> <p><b>Anti DNA, anti Sm</b> spécifiques du lupus, éléments diagnostiques et du suivi</p> <p>Hypocomplémentémie</p> <p>Élévation du TCA → Anticoagulant circulant : Syndrome des antiphospholipides (anti-cardiolipine, anticoagulant lupique, anti-<math>\beta_2</math>-glycoprotéine1, VDRL+/ TPHA)</p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique</p>

## SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Myocardite, endocardite</li> <li>▪ Thromboses</li> <li>▪ Adénopathies, splénomégalie</li> <li>▪ Perforation digestive, pancréatite</li> <li>▪ <i>Syndrome de Raynaud</i></li> </ul>	
<p><b>Polyarthrite Rhumatoïde</b> <b>(58) (59)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Femme âgée</li> <li>▪ <b>70%</b> : Oligoarthrite distale touchant les mains et les pieds avec un respect des interphalangiennes distales. Caractère symétrique fréquent.</li> <li>▪ <b>20%</b> : fièvre isolée.</li> <li>▪ <b>5%</b> : atteinte rhizomélique</li> <li>▪ <b>Autres</b> : monoarthrite, manifestations articulaires intermittentes et manifestations extra articulaires telles que : Nodules rhumatoïdes Lésions de vascularite, Pleurésie exsudative riche en lymphocytes, Fibrose pulmonaire Hypertension</li> </ul>	<p>Elévation Vs, CRP Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p>FR : souvent absent au début de la maladie, puis devient secondairement positif dans 70% des cas.</p> <p><b>Anticorps anti-peptide citrulliné (anti CCP)</b> sont à l'inverse spécifiques, marqueur diagnostique et pronostic</p> <p>Radiographies standards mains/poignets/pieds/bassin de face/de tout endroit douloureux → <b>érosion de l'extrémité distale du 5e métatarsien constitue un signe radiologique précoce</b></p> <p><i>Diagnostic différentiel: ACAN, bilan hépatorénal avec bandelette urinaire +/- Ponction articulaire : élimination de l'arthrite septique</i></p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique</p>

## SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

	<p>artérielle pulmonaire Sclérite, épisclérite Adénopathies et splénomégalie Ostéoporose</p> <p>Atteinte rénale exceptionnelle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Phénomène de Raynaud</i></li> <li>▪ <i>Syndrome sec</i></li> <li>▪ <i>Vascularite rhumatoïde</i></li> </ul>	
<p><b>Syndrome de Gougerot Sjögren</b></p> <p>- <b>primitif</b> : maladie de Gougerot Sjögren</p> <p>- <b>secondaire</b> : le syndrome, associé aux autres maladies immunitaires</p> <p><b>(60)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Xérophtalmie</b></li> <li>▪ <b>Xérostomie</b></li> <li>▪ <b>Autres</b> : Purpura, Arthralgies, myalgies, Bronchite, pneumopathie, fibrose pulmonaire, Neuropathies, Dysphagie, trouble pancréatique, Sécheresse génitale, dyspareunie, prurit, Tubulopathie rénale, Lithiase calcique rénale</li> <li>▪ <i>Syndrome de Raynaud</i></li> <li>▪ <i>Syndrome lymphoprolifératif (complication de lymphome)</i></li> <li>▪ <i>Vascularites</i></li> </ul>	<p>Elévation Vs, CRP Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p>ACAN mouchetés</p> <p><b>Anti SSA et SSB</b></p> <p><b>Bilan ophtalmologique</b> avec test de Schirmer et au rose bengal</p> <p><b>Biopsie des glandes salivaires</b> : infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire</p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique</p>



## SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

<p><b>Sclérodermie (60)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sclérose cutanée</li> <li>▪ CREST syndrome</li> <li>▪ Polyarthralgie, ténosynovite, ostéolyse, myalgie</li> <li>▪ Névralgie du trijumeau</li> <li>▪ Dysphagie, reflux gastro-œsophagien</li> <li>▪ Fibrose pulmonaire, Hypertension artérielle pulmonaire</li> <li>▪ Myo-péricardite</li> <li>▪ Insuffisance rénale aigüe, HTA (corticothérapie = risque de crise sclérodermique rénale)</li> <li>▪ <i>Syndrome de Raynaud</i></li> </ul>	<p>Elévation Vs, CRP Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p>ACAN non spécifique</p> <p><b>Anti-Scl70</b> → Sclérodermie systémique, spécifique</p> <p><b>Anti-centromère</b> → CREST</p> <p>Fonction rénale</p> <p>Capillaroscopie : <b>mégacapillaires</b> pathognomonique</p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique</p>
<p><b>Polymyosite et Dermatopolymyosite (PM et DPM) (60)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paupières lilas, papules de Gottron</li> <li>▪ Faiblesse musculaire proximale</li> <li>▪ Polyarthrite</li> <li>▪ Dysphonie, dysphagie et fausses routes</li> <li>▪ Insuffisances respiratoire, cardiaque, troubles du rythme et de la conduction</li> </ul>	<p>Elévation Vs, CRP Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p>ACAN non spécifique</p> <p><b>Anti-Jo1</b> spécifique</p> <p>Anti-Pm-Scl</p> <p><b>Elévation aldolases et CPK</b></p> <p>EMG : <b>tracé myogène</b></p> <p><b>Biopsie musculaire</b></p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique</p>

SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-  
IMMUNES

<b>PM et DPM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Syndrome de Raynaud, Néoplasies multiples</i></li> </ul>	
<b>Syndrome de Sharp (60)</b>	Sclérodermie + Lupus + Polymyosite + PR	<p>Elévation Vs, CRP Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p>Cytopénies</p> <p>ACAN non spécifique</p> <p><b>Anti-RNP</b> spécifique</p> <p>CPK normales</p> <p>Capillaroscopie : dystrophie capillaire</p> <p>Radiographies standards : pas de destruction</p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique</p>

*Tableau 8 : Synthèse diagnostique des connectivites*

SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-  
IMMUNES

PATHOLOGIES AUTO- IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANE	ELEMENTS CLINIQUES DIAGNOSTIQUES	ELEMENTS PARACLINIQUES DIAGNOSTIQUES
<p><b>Thyroïdite auto-immune : la thyroïdite de Hashimoto</b> <b>(61)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Asymptomatique +++</b></li> <li>▪ Hypothyroïdie &gt; Hyperthyroïdie (phase initiale)</li> <li>▪ Goitre diffus, parfois asymétrique, indolore, de consistance élastique ou ferme, petit Goitre</li> <li>▪ <i>Insuffisance surrénalienne, Maladie de Biermer, un Diabète de type I</i></li> </ul>	<p>Hypergammaglobulinémie polyclonale</p> <p>Hypothyroïdie périphérique le plus souvent : TSH élevée avec T3 T4 abaissées</p> <p><b>Anti TPO+</b></p> <p>Echographie thyroïdienne : Parenchyme hypoéchogène, +/- goître, un nodule implique une cytoponction</p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique, recherche maladies associées</p>
<p><b>Diabète de type I</b> <b>(DI)</b> <b>(62) (63) (64)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Polyurie-polydipsie, Amaigrissement, Asthénie, Coma acido-cétosique</li> <li>▪ Découverte fortuite hyperglycémie glycosurie</li> <li>▪ Complications cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques, cutanéoinfectieuses, neurologiques</li> <li>▪ <i>Insuffisance surrénalienne, Maladie de Biermer, Thyroïdite de Hashimoto</i></li> </ul>	<p>Hypergammaglobulinémie polyclonale</p> <p>glycémie à jeun &gt;1,26 g/l, contrôlée à 2 reprises ou glycémie à n'importe quel moment de la journée : &gt; 2g/l.</p> <p><b>anti-îlots, anti-insuline, anti-GAD 65 (glutamate décarboxylase)</b></p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique, recherche maladies associées</p>

## SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

<p><b>Sclérose en plaque (SEP) (65)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthénie</li> <li>▪ <b>Atteintes neurologiques centrales disséminées dans le temps et dans l'espace :</b></li> </ul> <p>Baisse acuité visuelle</p> <p>Troubles sensitivomoteurs</p> <p>Sensations anormales des membres</p> <p>Trouble de l'équilibre, vertiges</p> <p>Dysurie, incontinence sphinctérienne</p>	<p><b>Pas de syndrome inflammatoire, ni d'auto-anticorps</b></p> <p><b>IRM</b> encéphale et médullaire : dissémination temps/espace hypersignaux en T2 et Flair</p> <p>Ponction lombaire : normal ou <b>synthèse intrathécale d'immunoglobuline</b> (permet diagnostic différentiel)</p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique, élimination des diagnostics différentiels (lupus, PR, lyme, sarcoïdose...)</p>
<p><b>Maladie Coeliaque (60)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfant</li> <li>▪ <b>Diarrhée chronique</b> Stéatorrhée Syndrome de <b>malabsorption</b></li> <li>▪ <b>Amaigrissement</b></li> <li>▪ Douleurs abdominales et/ou météorisme abdominal</li> <li>▪ <b>Retard de croissance</b>, Petite taille sans contexte familial</li> <li>▪ +/- Manifestations extradigestives (articulaire, neurologique...)</li> <li>▪ <i>Dermatite herpétiforme, autres MAI spécifiques d'organe, Lymphomes, cancers épithéliaux</i></li> </ul>	<p>Elévation Vs, CRP Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha 1</math> <math>\alpha 2</math></p> <p>Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p><b>Malabsorption</b> : hypocholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie, baisse du temps de prothrombine...</p> <p>anti-gliadine moins demandés</p> <p><b>anti-endomysium</b></p> <p><b>anti-transglutaminase</b></p> <p><b>Biopsie duodénale</b> : atrophie villositaire, infiltrats lymphoplasmocytaires, hypertrophie des cryptes</p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique, recherche maladies associées</p>

## SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

<p><b>Maladie de Crohn (66)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Diarrhée prolongée, rectorragie</b></li> <li>▪ <b>Lésions proctologiques :</b> fissures anales, abcès récidivants, fistules</li> <li>▪ <b>Douleurs abdominales</b> inexpliquées</li> <li>▪ <b>AEG</b></li> <li>▪ <b>Signes extra-digestifs</b> (érythème noueux, douleurs articulaires, manifestations ophtalmologiques)</li> <li>▪ <b>Retard de croissance</b></li> <li>▪ Petite taille sans contexte familial</li> <li>▪ Lithiase rénale oxalique</li> </ul>	<p>Élévation Vs, CRP Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p><b>Malabsorption :</b> hypocholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie, baisse du temps de prothrombine...</p> <p><b>ASCA</b> (anti <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibody) spécifique</p> <p><b>Aspect endoscopie digestive :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- caractère discontinu et multi-segmentaire des lésions</li> <li>- érythème en bande, ulcération aphteïde serpiginieuse</li> </ul> <p><b>Résultats des Biopsies intestinales étagées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fissures transmursales</li> <li>- granulome épithélioïde et gigantocellulaire, sans nécrose caséuse.</li> </ul> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique</p>
<p><b>Myasthénie (67)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Déficit musculaire aggravé à l'effort, et amélioré par le froid :</b> prédominance proximale avec myalgie</li> <li>▪ Ptosis, diplopie</li> <li>▪ Dyphagie, dysphonie, dyspnée...</li> </ul>	<p>Hypergammaglobulinémie polyclonale</p> <p><b>Anti-récepteur à l'acétylcholine</b></p> <p>EMG : <b>diminution du potentiel lors de la stimulation répétitive</b></p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique, recherche maladies associées</p>

*Tableau 9 : Synthèse diagnostique des MAI spécifiques d'organe*

SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-  
IMMUNES

VASCULARITES	ELEMENTS CLINIQUES DIAGNOSTIQUES	ELEMENTS PARACLINIQUES DIAGNOSTIQUES
<p><b>Vascularites petits vaisseaux : (68)</b></p> <p><b>- Maladie de Wegener (W)</b></p> <p><b>- Churg-Strauss (CS)</b></p> <p><b>- Polyangéite Nécrosante (PN)</b></p>	<p><b>Purpura, arthralgie arthrite, multinévrite, atteinte rénale</b></p> <p><b>W :</b></p> <p>Atteintes ORL</p> <p>Hémorragie alvéolaire</p> <p><b>CS :</b></p> <p>Asthme cortico-dépendant</p> <p><b>PN :</b></p> <p>Hémorragie alvéolaire</p>	<p>Elévation Vs, CRP</p> <p>Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p>CS : hyperéosinophilie</p> <p>W : <b>cANCA</b></p> <p>CS et PN : <b>pANCA</b></p> <p>Recherche insuffisance rénale, analyse culot urinaire, protéinurie et hématurie</p> <p>Radiographies standards : articulation préservée ou arthrite</p> <p>Infiltrats labiles pulmonaires à la <b>radiographie thoracique</b></p> <p>Autres examens diagnostiques orientés par la clinique</p>
<p><b>Maladie de Horton (69)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sujet &gt;50ans</li> <li>▪ AEG, fièvre</li> <li>▪ Céphalées inhabituelles</li> <li>▪ Troubles visuels</li> <li>▪ Claudication de la mâchoire</li> <li>▪ Diminution pulsatilité, douleur palpation artère temporale et indurée</li> <li>▪ <i>Pseudo polyarthrite rhizomélique</i></li> </ul>	<p>+/- Hypergammaglobulinémie polyclonale</p> <p>Hyper <math>\alpha_1</math> <math>\alpha_2</math></p> <p><b>Syndrome inflammatoire important</b>, élévation VS, CRP, anémie et hyperplaquettose</p> <p>Cholestase anictérique</p> <p>Biopsie artère temporale : panartéite segmentaire et focale <b>granulome géant-cellulaire sans nécrose caséuse</b> (son absence n'élimine pas le diagnostic)</p> <p><b>Régression sous corticoïde</b></p>

*Tableau 10 : Synthèse diagnostique des vascularites*

## PROPOSITION D'UNE CONDUITE A TENIR DIAGNOSTIQUE DES MALADIES AUTO- IMMUNES POUR LE MEDECIN GENERALISTE

Nous avons décidé de proposer une conduite à tenir diagnostique des MAI pour les Médecins généralistes en soins primaires. Nous l'avons élaborée en fonction des données disponibles de la littérature et de l'avis du Dr CIOBOTARU, néphrologue au Centre Hospitalier de Brive, titulaire d'un diplôme inter-universitaire en maladies dysimmunitaires.

Le but est d'aider les Médecins généralistes dans la prise en charge et l'orientation précoce des patients.

Nous avons essayé de concevoir un protocole diagnostique sous la forme d'une fiche de synthèse recto/verso avec notamment un arbre diagnostique, afin d'être le plus pratique et disponible possible pour les Médecins généralistes.

Le diagnostic des MAI repose sur deux principales difficultés :

- Il faut évoquer leur diagnostic devant des signes d'appels variés et pouvant être communs à de nombreuses pathologies.
- La stratégie du choix des examens complémentaires en fonction de l'examen clinique n'est pas aisée.

Nous nous intéresserons en particulier aux MAI les plus fréquentes et précédemment abordées à travers ce travail.

Les premières étapes clés apparaissant dans le protocole proposé sont l'interrogatoire et l'examen physique. Y seront développés entre autre, des signes cliniques spécifiques et non spécifiques d'organe de MAI devant orienter le diagnostic. Viendront compléter cette première partie, la présence des signes biologiques fortuits les plus fréquemment retrouvés et évocateurs de MAI.

Devant des signes clinico-biologiques évocateurs de MAI il faudra rechercher les signes clés de l'interrogatoire. De plus, la découverte de signes biologiques doit faire rechercher la présence de signes cliniques spécifiques et non spécifiques de MAI.

## PROPOSITION D'UNE CONDUITE A TENIR DIAGNOSTIQUE DES MALADIES AUTO- IMMUNES POUR LE MEDECIN GENERALISTE

---

Par la suite, un bilan de première intention à prescrire par le Médecin généraliste sera proposé, en fonction de 5 cas de figure les plus fréquents :

- Bilan d'une suspicion de connectivites
- Bilan d'une suspicion de vascularites
- Bilan d'une suspicion de MAI spécifiques d'organe
- Bilan devant un tableau de polyarthrite
- Bilan devant des phénomènes thrombotiques inexpliqués

Enfin, une liste de coordonnées des services de Médecine Interne du Limousin sera présentée afin de permettre une orientation rapide et adaptée du patient ayant une MAI systémique diagnostiquée.



**SIGNES CLES INTERROGATOIRE**

- Identification sexe, origine ethnique, âge
- Antécédents personnels et familiaux (infectieux, néoplasique, auto-immuns, vasculaire)
- Prise médicamenteuse, notion de vaccins récents
- Si femme : antécédents obstétricaux notamment fausses couches

**SIGNES BIOLOGIQUES****NON SPECIFIQUES**

1. Syndrome inflammatoire persistant
2. Faux VDRL +
3. Cytopénies
4. Signes d'atteintes rénales :

- Protéinurie
- Hématurie
- Insuffisance rénale récente

**SIGNES CLINIQUES NON SPECIFIQUES**

1. AEG
2. Fièvre
3. Signes cutanés
4. Arthralgies +/- myalgies à caractère inflammatoire
5. Syndrome de Raynaud
6. Mais aussi : signes oculaires, cardio-pulmonaires, hépato-digestifs, spléno-ganglionnaires, neurologiques, urogénitaux

**SIGNES CLINIQUES SPECIFIQUES**

1. Photosensibilité → LES ?
2. Nodule Rhumatoïde → PR ?
3. Sclérose cutanée (visage, extrémités...) → SCL ?
4. Signe de Gottron → DPM ?
5. Fausses couches et/ou thromboses du sujet jeune à répétition, → SAPL ?
6. Syndrome sec oculo-buccal → SGS ?
7. Rhinite et/ou sinusite chronique → W ?
8. Asthme sévère → CS ?
9. Artères temporales douloureuses, indurées, peu battantes → Horton ?
10. Syndrome polyuro-polydipsique → DI ?
11. Syndrome neurogène périphérique disséminé dans le temps et l'espace → SEP ?
12. Déficit musculaire aggravé par effort/froid → Myasthénie ?
13. Diarrhée chronique → Entérocolopathie ?

**SIGNES BIOLOGIQUES SPECIFIQUES**

1. Dysthyroïdie  
→ Hashimoto ?
2. Troubles Hépatiques  
→ Hépatopathie auto-immune ?
3. Troubles de la coagulation  
→ SAPL ?

**TRONC COMMUN : BILAN PARACLINIQUE DE PREMIERE INTENSION**

- NFS Pq/ CRP-Vs/ EPPs (électrophorèse des protéines sériques) /Bilan rénal/ Bilan de la coagulation (TP TCA)
- Radiographies standards articulaires bilatérales et comparatives orientées par la clinique

**SI TABLEAU DE CONNECTIVITES**

- **ACAN**
- Compléments C3 C4 CH50
- FR, Anti-CCP (différentiel, chevauchement)
- CPK, aldolase, LDH si DPM suspectée

**SI TABLEAU MAI SPECIFIQUE****D'ORGANE****En fonction de la clinique :**

- Auto-anticorps spécifique (cf verso)
- Biologie d'organe
- Imagerie orientée

**SI TABLEAU DE VASCULARITES**

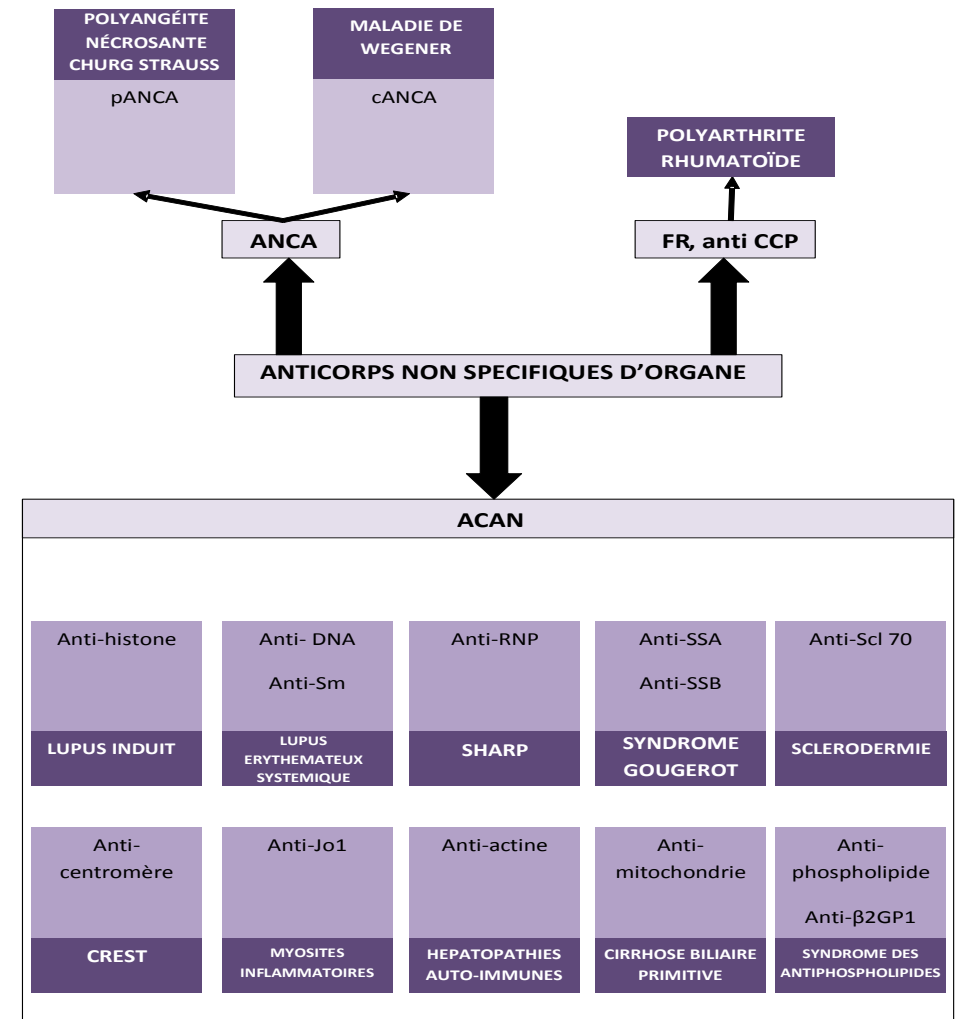
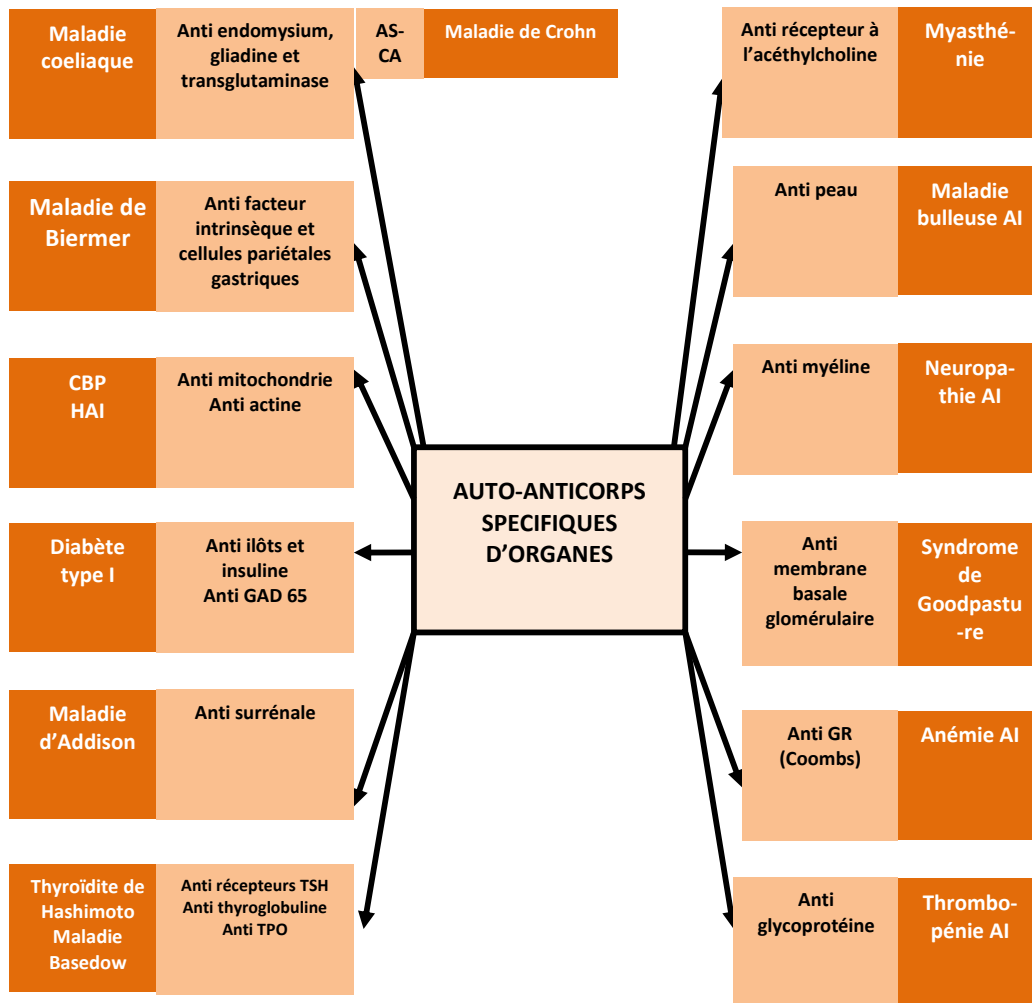
- **ANCA**, cryoglobulinémie
- FR, ACAN, (différentiel, chevauchement)
- Sérologies EBV, CMV
- Parvovirus B19, HBV, HCV
- Radio thoracique
- Biopsie Artère temporale si Horton suspecté

**SI TABLEAU DE POLYARTHRITE**

- **FR, Anti CCP**
- ACAN, ANCA (différentiel, chevauchement)
- Radio de dépistage : mains, pieds, bassin de Sèze, Radio thoracique
- HLA B27 fonction contexte

**SI TABLEAU DE SAPL**

- **APL**
- ACAN (différentiel, chevauchement)
- Sérologie TPHA-VDRL



**COORDONNEES DES SERVICES DE MEDECINE INTERNE DU LIMOUSIN**

**DEPARTEMENT DE HAUTE-VIENNE**

**LIMOGES :**  
**Hôpital Dupuytren : Médecine interne A et polyclinique médicale**  
 2 avenue Martin Luther King  
 87042 Limoges  
 Tél: 0555055555

**SAINT-JUNIEN :**  
**Centres Hospitaliers de Saint-Junien et Rochechouart : Médecine interne, orientation gastro-entérologie**  
 rue Chateaubriand BP 110  
 87205 Saint-Junien  
 Tél: 0555435000

**DEPARTEMENT DE LA CORREZE**

**BRIVE LA GAILLARDE**  
**Centre Hospitalier Général Dubois : Médecine interne et Maladies Infectieuses (MIRMIT)**  
 boulevard du Docteur Verlhac BP 70432  
 19312 Brive-la-Gaillarde  
 Tél: 0555926000

**TULLE**  
**Centre Hospitalier Général : Médecine interne**  
 3 place du Docteur Maschat BP 160  
 19012 Tulle  
 Tél: 0555297900

**DEPARTEMENT DE LA CREUSE**

**GUERET :**  
**Centre hospitalier : Médecine interne**  
 39 avenue de la Sénatorerie  
 23011 Guéret  
 Tél: 0555517000

# DISCUSSION

## 1. SUJET DE LA THESE : LES MALADIES AUTO IMMUNES

Les MAI constituent et restent un vaste sujet de Médecine Interne dont elles sont le quotidien. Compte tenu de la faible prévalence de ce groupe de pathologies et de leur très grande hétérogénéité, il s'agit d'un sujet difficile à aborder en Médecine Générale. De plus les MAI sont très peu présentes parmi les études relatives à la Médecine Générale.

Notre travail n'a pas pour but de mettre une, voir plusieurs pathologies en perspective, mais d'essayer de faire d'un sujet conséquent et plein de diversité, un sujet abordable et synthétique en Médecine Générale.

En effet, avant d'adresser le patient à un confrère spécialiste, il est important pour le Médecin généraliste d'avoir une démarche et des notions en matière de MAI. Il est important d'orienter initialement le patient de manière correcte, et d'éviter un retard diagnostique qui pourrait avoir des conséquences irréversibles.

De plus, des connaissances générales relatives à ce thème sont également indispensables pour assurer le suivi du patient, répondre à ses questions et servir d'interlocuteur entre le patient et les autres Médecins de spécialités.

## 2. CHOIX DE METHODOLOGIE

Notre choix s'est porté sur une recherche bibliographique, **pourquoi ?**

Tout d'abord il n'existe pas de recommandation de pratique générales concernant ce sujet en soins primaires. Un audit de pratique ou un questionnaire référentiel auraient été trop subjectifs et difficiles à faire valider. Par conséquent, nous avons choisi de conduire notre démarche en faisant d'abord le point sur l'ensemble des informations de référence, puis de croiser ces données afin d'élaborer une conduite diagnostique, objectif principal de cette étude.

Ainsi, ce travail peut représenter une base de données à de prochaines études appliquées à la Médecine Générale, à des audits de pratiques, à de potentielles recommandations....

De plus, il y a déjà des articles et des données existants en la matière qui ne doivent pas être remis en cause mais qui pourraient être simplifiés, généralisés et être adaptés au domaine des soins primaires.

### 3. SELECTION DES ARTICLES

La sélection des données utilisées pour construire ce travail est subjective et constitue ainsi un biais. En effet, les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont des critères choisis et définis par ma directrice de thèse et moi-même.

Un petit nombre d'article a été ainsi sélectionné grâce à des moteurs de recherche variés, néanmoins il s'agit d'une sélection sur une base de données pauvre en la matière. De plus, il est à noter un manque de recommandation sur le sujet. Malgré la faiblesse en quantité des sources retenues et utilisées, nous avons pu obtenir une synthèse des MAI les plus fréquentes et aboutir à une proposition de protocole diagnostique.

### 4. MAI ETUDIEES APPAREIL PAR APPAREIL

Nous avons choisi d'aborder les MAI appareil par appareil et non par pathologie afin de correspondre le mieux possible à la réalité de la pratique du Médecin généraliste dans son cabinet de consultation.

L'abord des MAI par pathologie est moins représentatif du quotidien du Médecin généraliste. De plus, il existe suffisamment de données de référence traitant du sujet dans ce sens là.

### 5. CONDUITE A TENIR DIAGNOSTIQUE

La construction du protocole diagnostique concernant les MAI, a été basée sur l'analyse de l'ensemble des données sélectionnées. Il reste cependant subjectif et nécessite donc d'être validé.

Cette conduite à tenir est construite dans l'idée première de faciliter la pratique du Médecin généraliste dans son quotidien, d'où le choix de la fiche recto/verso.

## CONCLUSION

Les maladies auto-immunes (MAI) sont des maladies hétérogènes, de faible prévalence et fréquemment abordées avec difficulté en Médecine Générale. Cependant, elles sont souvent graves voir incurables et peuvent donc être considérées par cet argument comme un problème de Santé publique.

Nous avons ainsi proposé une démarche diagnostique des MAI pour le Médecin généraliste. Cette démarche répond aux difficultés que ces pathologies posent en termes de signes évocateurs variés et de choix dans la hiérarchie des investigations complémentaires. L'approche diagnostique proposée est basée sur :

- Un ensemble de signes clinico-biologiques clés d'alerte et évocateurs de MAI.
- Les examens de première intention qui sont orientés par la clinique avant tout.
- Le bilan auto-immun à prescrire et à interpréter en fonction de divers paramètres.

Cette démarche a permis la synthèse d'une proposition de protocole diagnostique pour les MAI destiné à aider les Médecins généralistes. La conduite à tenir diagnostique est présentée sous la forme d'une fiche recto/verso et est basée de manière subjective sur les signes spécifiques et non spécifiques évocateurs de MAI.

Par la suite, il serait intéressant d'évaluer et d'adapter ces outils diagnostiques à la pratique de la Médecine générale. Cette thèse donne ainsi d'éventuelles perspectives d'avenir sur la réalisation d'études, d'audits de pratique auprès des Médecins généralistes dans le Limousin, puis pourquoi pas en France.

Enfin, le suivi de ces maladies implique une collaboration étroite entre le Médecin généraliste et le Médecin spécialiste d'organe et/ou le Médecin interniste. L'objectif est de freiner l'évolution de la pathologie et d'accompagner du mieux possible les patients, dans le vécu de leur maladie tant sur le plan socio-professionnel que psychologique.

## ANNEXES

1. ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES  
SCLERODERMIE**TABLEAU 1. CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE DE L'AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION (ARA)**

<b>Critère majeur</b>	<b>Sclérodermie cutanée proximale</b> (sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarso-phalangiennes.)
<b>Critères mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sclérodactylie</b></li> <li>• <b>Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale</b></li> <li>• <b>Fibrose pulmonaire des bases</b></li> </ul>

Le diagnostic de Sclérodermie peut être porté si le patient a 1 critère majeur ou 2 critères mineurs.

**TABLEAU 2. CRITERES DE CLASSIFICATION DES FORMES DEBUTANTES DE SCLERODERMIE SYSTEMIQUED'APRES LEROY ET MEDSGER, 2001****Sclérodermie systémique limitée**

- **Phénomène de Raynaud** documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent

+

- soit une **anomalie capillaroscopique** (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires) ;
- soit la **présence d'anticorps spécifiques** de la sclérodermie systémique (anti-centromère, anti-topoisomérase I, anti-fibrillarine, anti-PM-Scl, anti-fibrine ou anti-RNA polymérase I ou III) à un titre  $\geq 1/100$ .

**Sclérodermie systémique cutanée limitée**

En plus des critères précédents, les patients ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses).



## 2. ANNEXE 2 : CRITERES DIAGNOSTIQUES SYNDROME GOUGEROT SJOGREN

### **CRITERES EUROPEENS REVISES OU INTERNATIONAUX DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN**

**(Ann Rheum Dis 2002 ; 61 :554)**

#### **1. SYMPTOMES OCULAIRES**

Au moins un des 3 critères ci-dessous :

- sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois
- sensation fréquente de « sable dans les yeux »
- utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour

#### **2. SYMPTOMES BUCCAUX**

Au moins un des 3 critères ci-dessous :

- sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois
- à l'âge adulte, épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien
- consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs

#### **3. SIGNES OBJECTIFS D'ATTEINTE OCULAIRE**

Au moins un des 2 tests ci-dessous positifs :

- test de Schirmer  $\leq 5$  mm/5 mn
- score de van Bijsterveld  $\geq 4$  (après examen au vert de Lissamine)

#### **4. SIGNES HISTOLOGIQUES**

Sialadénite avec focus score  $\geq 1$  sur la biopsie de glandes salivaires accessoires

(Focus score = nombre de foyers par 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire, un foyer étant défini par l'agglomérat d'au moins 50 lymphocytes)

## **5. SIGNES OBJECTIFS D'ATTEINTE SALIVAIRE**

Au moins un des 3 tests ci-dessous positifs :

- flux salivaire non stimulé  $\leq 1,5$  mL/15 mn
- sialographie parotidienne (ectasies canaliculaires, cavités ou destructions canaliculaires)
- scintigraphie salivaire (captation retardée, diminution de la concentration et/ou de l'excrétion du traceur)

## **6. AUTO-ANTICORPS**

- présence d'anticorps anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La)

## **SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN PRIMITIF :**

- 4/6 critères avec au moins critères IV ou VI présents
- 3 au moins des critères III, IV, V, VI

**SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN SECONDAIRE :** association d'une autre connectivite bien définie et de la présence de l'item 1 ou 2 + deux des items 3, 4 et 5.

## **LES CRITERES D'EXCLUSION RETENUS PAR LE COMITE INTERNATIONAL SONT :**

- antécédent d'irradiation cervicale ou céphalique
- hépatite C
- immunodéficience acquise
- antécédent de lymphome
- sarcoïdose
- réaction du greffon contre l'hôte
- utilisation de médicaments anti-cholinergiques (depuis une période inférieure à 4 fois la demi-vie du médicament)

### 3. ANNEXE 3 : CRITERES DIAGNOSTIQUES POLYMYOSITES ET DERMATOPOLYMYOSITES

#### CRITERES REVISES DE CLASSIFICATION DES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES (MII) PROPOSES PAR TROYANOV ET TARGOFF (2005)

*AST : aspartate-aminotransférase ; ALT : alanine- aminotransférase ; LDH : lactico-déshydrogénase ; CK : créatine kinase.*

- 1. Faiblesse musculaire proximale symétrique**
- 2. Elévations des enzymes musculaires sériques :** CK, aldolase, AST, ALT ou LDH
- 3. Modifications myopathiques spécifiques à l'électromyographie**
- 4. Infiltrat inflammatoire à la biopsie musculaire, avec atrophie péri-fasciculaire ou phénomènes de dégénérescence/régénérescence**
- 5. Présence d'auto-anticorps spécifiques des myosites :** anti-synthétases, anti-Mi ou anti-SRP
- 6. Rash typique de dermatomyosite :** rash ou papules de Gottron, ou rash héliotrope

- **Probable MII :** 3/6 critères
- **MII certaine :** 4/6 critères (des signes IRM typiques d'une inflammation musculaire peuvent remplacer les critères 1 ou 2)
- Les patients qui remplissent les critères de MII et qui satisfont au critère 6 peuvent être sous-classés dans la **DPM**

## 4. ANNEXE 4 : CRITERES DIAGNOSTIQUES VASCULARITES

### **MALADIE DE HORTON : CRITERES ACR 1990 → ≥ 3 CRITERES**

1. Début des premiers symptômes après 50 ans
2. Céphalées localisées récentes
3. Anomalie du pouls temporal : sensibilité à la palpation des artères temporales ou diminution du pouls temporal, non liés à l'artériosclérose.
4. Augmentation de la vitesse de sédimentation
5. Biopsie de l'artère temporale anormale

### **MALADIE DE WEGENER : CRITERES ACR 1990 → ≥ 2 CRITERES**

1. Atteinte sinusienne
2. Radiographie pulmonaire montrant des nodules, un infiltrat pulmonaire fixé, ou des cavitations
3. Hématurie microscopique ou présence de cylindres hématiques dans le sédiment urinaire
4. Granulome histologique dans une artère ou autour d'une artère ou d'une artériole

### **SYNDROME DE CHURG-STRAUSS : CRITERES ACR 1990 → ≥ 4 CRITERES**

1. Asthme
2. Douleurs sinusienne
3. Infiltrat pulmonaire labile
4. Mononeuropathie ou multinévrite
5. Eosinophilie sang sanguine ≥10%
6. Granulome extravasculaire

**POLYANGEITE NECROSANTE : CRITERES ACR 1990 → ≥ 3 CRITERES**

1. Amaigrissement = 4 kg depuis le début de la maladie, sans cause diététique
2. Livedo reticularis
3. Orchite non infectieuse, non traumatique
4. Myalgies, faiblesse musculaire ou douleurs des membres
5. Mono-, multi- ou polynévrite
6. Pression artérielle diastolique > 90 mm Hg
7. Insuffisance rénale organique : urée > 0,40 g/l, créatinine > 15 mg/l sans cause obstructive
8. Marqueurs sériques de l'infection par le virus de l'hépatite B (antigène ou anticorps)
9. Anomalies de l'artériographie coelio-mésentérique ou rénale : présence de sténoses artérielles ou d'anévrismes n'étant pas d'origine athéromateuse ou en rapport avec une dysplasie fibro-musculaire
10. Infiltrats de granulocytes ou de cellules mononucléées dans la paroi de vaisseaux de petit et moyen calibre

## BIBLIOGRAPHIE

1. **PELLEGRIN J.L.** Médecine interne: Maladies auto-immunes. Maladies auto-immunes. *canal u, vidéothèque numérique de l'enseignement supérieur*. [En ligne] 25 mars 2010. [Citation : 10 novembre 2011.]  
[http://www.canalu.mobi/video/universite\\_bordeaux\\_segalen\\_dcam/medecine\\_interne\\_les\\_maladies\\_auto\\_immunes.5960](http://www.canalu.mobi/video/universite_bordeaux_segalen_dcam/medecine_interne_les_maladies_auto_immunes.5960).
2. **OLSCHOWJA N.** *L'auto-immunité*. Saint Quentin : s.n., 2005.
3. **KOENIG Martial.** ECN 116, Maladies auto-immunes, Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. <http://blocc.unblog.fr>, service de médecine interne, Hôpital Nord du CHU Saint Etienne. [En ligne] [Citation : 27 juillet 2012.]  
<http://blocc.unblog.fr/files/2009/03/pathologiesautoimmunes.pdf>.
4. **TALAGAS M., LEDUC J.** *Module 8, Immunopathologie, Réaction inflammatoire*. s.l. : Estem, 2007.
5. **BLANCO Pierre.** Médecine interne: les maladies auto-immunes. Anticorps et maladies auto-immunes. *canal u, vidéothèque numérique de l'enseignement supérieur*. [En ligne] 25 mars 2010. [Citation : 10 novembre 2011.]  
[http://www.canalu.mobi/video/universite\\_bordeaux\\_segalen\\_dcam/medecine\\_interne\\_les\\_maladies\\_auto\\_immunes.5960](http://www.canalu.mobi/video/universite_bordeaux_segalen_dcam/medecine_interne_les_maladies_auto_immunes.5960).
6. **COOPER Glinda S., BYNUM Milele L.K., SOMERS Emily C.** *Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases*. 2009, *Journal of Autoimmunity* 33, p. 197-207.
7. **BHATIA Sudershan K., ROSE Noel R.** *Principles of Medical Biology, Volume 6, Immunobiology, Autoimmunity and Autoimmune Disease*. s.l. : JAI Press Inc, 1996.
8. **BONNOTTE B.** Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La Revue de Médecine interne*. 2010, 31S, p. 292-295.
9. **FERREIRA C.A.** *Autoimmune diseases: beyond clinical and/or immune parameters to pathogenic process*. 2006, *Pathologie Biologie*, p. 119-121.
10. **Encyclopédie médicale-Medix.** Notions sur la tolérance et l'auto-immunité. [En ligne] 2003/2010. [Citation : 6 juin 2012.] <http://www.medix.free.fr/sim/tolerance-auto-immunite.php>.
11. **COFER.** *Maladies auto-immunes. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement*. s.l. : Masson, 2005.
12. **FUJINAMI Robert S.** Viruses and autoimmune disease-two sides of the same coin? *Trends in Microbiology*. August 2001, p. 377-381.
13. **COFER.** Item 116 : Maladies auto-immunes, Fig. 13.2. Valeurs diagnostiques des principaux autoanticorps dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes. <http://umvf.univ-nantes.fr>. [En ligne]

- 1 octobre 2011. [Citation : 3 aout 2012.] <http://umvf.univ-nantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato13/site/html/4.html>.
14. **WEILL Bernard, BATTEUX Frédéric, GOULVESTRE Claire.** *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Chapitre 4: Lupus Erythémateux Systémique. [auteur du livre] BATTEUX Frédéric WEILL Bernard.. s.l. : de boeck, 2003, p. 123-124.
15. **STOJANOVICH Ljudmila, MARISAVLJEVICH Dragomir.** *Stress as a trigger of autoimmune disease*. 2008, *Autoimmunity Reviews* , p. 209-213.
16. **DRUET, Philippe.** *Diagnosis of autoimmune diseases..* 1992, *Journal of Immunological Methods*, p. 177-184.
17. **Université médicale virtuelle francophone.** *Les acrosyndromes*. Rennes : s.n., 2002.
18. **BOURGEOIS Pierre, FUTREL Bruno AFSHAR Mona.** *Le Livre des Critères, Maladies systémiques*. s.l. : Pfizer, 2012.
19. **GUILLEVIN L.** *Vascularites, démembrément nosologique et traitements ciblés. La revue du praticien*. 2008, Vol. Tome 58, 5.
20. Classification des vasculites, Figure 1 : Vasculites systémiques classifiées selon la taille prédominante du vaisseau touché. *immunologyresearch*. [En ligne] [Citation : 10 juillet 2012.] <http://www.immunologyresearch.ch/ial-fig-1-classification-vasculites.jpg>.
21. Classification des vasculites, Tableau 2 : Noms et définitions des vasculites adoptés par la conférence de consensus de Chapel Hill. *immunologyresearch.ch*. [En ligne] [Citation : 10 juillet 2012.] [http://www.immunologyresearch.ch/ial\\_home/ial\\_clinique/ial\\_clin\\_prof/ial\\_clin\\_prof\\_immuno/ial\\_info\\_prof\\_ma\\_vasculites/ial\\_info\\_prof\\_class\\_vasculites.htm](http://www.immunologyresearch.ch/ial_home/ial_clinique/ial_clin_prof/ial_clin_prof_immuno/ial_info_prof_ma_vasculites/ial_info_prof_class_vasculites.htm).
22. **VIALARD J.F.** *Médecine interne: Maladies auto-immunes. Comment reconnaître une maladie auto-immune? canal u, vidéothèque électronique de l'enseignement supérieur*. [En ligne] 25 mars 2010. [Citation : 10 novembre 2011.] [http://www.canalu.mobi/video/universite\\_bordeaux\\_segalen\\_dcam/medecine\\_interne\\_les\\_maladies\\_auto\\_immunes.5960](http://www.canalu.mobi/video/universite_bordeaux_segalen_dcam/medecine_interne_les_maladies_auto_immunes.5960).
23. **Université de médecine de Toulouse.** *Le lupus érythémateux disséminé, le syndrome des antiphospholipides. Université Paul Sabatier, médecine*. [En ligne] [Citation : 7 Aout 2012.] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item117/indexl1.htm>.
24. **HEENEN M.** *Lupus. iconothèque numérique Med Atlas de Dermatologie*. [En ligne] [Citation : 7 aout 2012.] [http://bib18.ulb.ac.be/cdm4/item\\_viewer.php?CISOROOT=/med004&CISOPTR=540&CISOBX=1&REC=20](http://bib18.ulb.ac.be/cdm4/item_viewer.php?CISOROOT=/med004&CISOPTR=540&CISOBX=1&REC=20).
25. *Traitement des phénomènes de Raynaud sévères. John Libbey Eurotext*. [En ligne] [Citation : 7 aout 2012.] <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/stv/e-docs/00/03/D1/9E/article.phtml?fichier=images.htm>.
26. *Sclérodémie cutanée - Cas clinique. http://sites-test.uclouvain.be*. [En ligne] [Citation : 7 aout 2012.] [http://sites-test.uclouvain.be/mint-hainaut/dossierprojet/dossierdocsem/sclerodermie/sclerodermie\\_ccl.html](http://sites-test.uclouvain.be/mint-hainaut/dossierprojet/dossierdocsem/sclerodermie/sclerodermie_ccl.html).

27. Sclérodémie systémique. <http://www.dermaamin.com>. [En ligne] [Citation : 7 aout 2012.] <http://www.dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/18-s/1105-sclerodermie-systemique----.html>.
28. Polymyosite/Dermatomyosite, Divers. *Club Rhumatismes et inflammations*. [En ligne] [Citation : 7 aout 2012.] [http://www.cri-net.com/base\\_image/display\\_img.asp?rubrique=dermato&img\\_nbr=2](http://www.cri-net.com/base_image/display_img.asp?rubrique=dermato&img_nbr=2).
29. **LAUNAY David**. Démarche diagnostique dans les vascularites, Importance du lien clinico-biologique. <http://biologiepathologie.chru-lille.fr>. [En ligne] [Citation : 7 aout 2012.] <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/pathologies/DL-vascularites.pdf>.
30. Anti-phospholipid Antibody Syndrome. <http://www.archrheumatol.net>. [En ligne] [Citation : 7 aout 2012.] <http://www.archrheumatol.net/atlas/case49.html>.
31. **SELF Sally E**. Autoantibody testing for autoimmune disease. *Clin Chest Med* . 2010, 31.
32. **Centre hospitalier universitaire vaudois**. Utilité de la recherche des auto-anticorps dans la pratique quotidienne. <http://www.immunologyresearch.ch>. [En ligne] [Citation : 27 juillet 2012.] [http://www.immunologyresearch.ch/ial\\_home/ial\\_clinique/ial\\_clin\\_prof/ial\\_clin\\_prof\\_immuno/ial-info-prof-maladies-immuno-divers/ial-info-prof-maladies-immuno-divers-auto-anticorps.htm#table-3](http://www.immunologyresearch.ch/ial_home/ial_clinique/ial_clin_prof/ial_clin_prof_immuno/ial-info-prof-maladies-immuno-divers/ial-info-prof-maladies-immuno-divers-auto-anticorps.htm#table-3).
33. **GIBSON David S., BANHA Joao, PENGUE Deborah et al**. Diagnostic and pronostic biomarker discovery strategies for autoimmune disorders. *Journal of proteomics*. 2010, 73.
34. **HUEBER Wolfgang, ROBINSON William H**. Proteomic biomarkers for autoimmune disease. *Proteomics Review*. 2006, 6, p. 4100-4105.
35. **DECOSTER Anne**. Laboratoire d'immunologie et de médecine interne: les auto-anticorps. [En ligne] [Citation : 30 janvier 2012.] <http://anne.decoستر.free.fr/immuno/labomint/immmai.htm>.
36. **HERNANDEZ RAMIREZ Diego F., CABIEDES Javier**. Immunological techniques that support the diagnosis of the autoimmune diseases. *Reumatologia Clinica*. 2010, 6(3).
37. **PLEBANI Mario, PITTONI Marina, CELADIN Marilena et al**. Recent advances in diagnostic technologies for autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2009, 8.
38. **VILLALTA, Danilo TOZZOLI Renato, TONUTTI Elio et al**. The laboratory approach to the diagnosis of autoimmune diseases: is it time to change? *Autoimmunity Reviews*. 2007, 6.
39. **SIBILIA Jean**. Comment faire le diagnostic de maladies auto-immunes? <http://www.ibs-corata.org>. [En ligne] 2009. [Citation : 24 juillet 2012.] Rhumatologie, CHU de Strasbourg, Centre Nationale de "maladies systémiques". <http://www.ibs-corata.org/medias/direct/1-S4-Sibilia-2009.pdf>.
40. **PROULX Chantal**. Cellules procaryotes et cellules eucaryotes, Structure de la cellule animale. *Cours-Pharmacie.com*. [En ligne] [Citation : 15 juillet 2012.] <http://www.cours-pharmacie.com/biologie-cellulaire/cellules-procaryotes-et-cellules-eucaryotes.html>.
41. Classification virale - Méthodes de diagnostic en virologie, Principes de l'IF indirecte. <http://frontal.univ-angers.fr>. [En ligne] [Citation : 15 juillet 2012.] [http://frontal.univ-angers.fr/unspf/2010\\_Lille\\_Goffard\\_Virologie/co/06\\_diagnostic\\_direct.html](http://frontal.univ-angers.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_Virologie/co/06_diagnostic_direct.html).



42. **KAMINSKY Pierre.** Anticorps antinucléaires. <http://pierre.kaminsky.pagesperso-orange.fr>. [En ligne] [Citation : 7 aout 2012.] <http://pierre.kaminsky.pagesperso-orange.fr/LUPUS/ANA.htm#aspe>.
43. **Pr HUMBEL, Pr YOULNOU.** Les marqueurs de la Polyarthrite rhumatoïde. *escapulate*. [En ligne] novembre 2007. [Citation : 24 juillet 2012.] <http://www.esculape.com/rhumato/prmarqueurs.html>.
44. **NIEWOLD T.B., HARRISON M.J., PAGET S.A.** Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic. *QJ Med.* 2007, 100, p. 193-201.
45. **LEE D.M., SCHUR P.H.** *Annals of Rheumatic Diseases.* 62, 2003, p. 870-874.
46. **ROUX-LOMBARD Pascale.** Hopitaux universitaire de Genève. *Auto-anticorps dans la polyarthrite rhumatoïde : anti-CCP.* [En ligne] 3 octobre 2008. [Citation : 24 juillet 2012.] <http://www.ar-l.ch/Docs/anti-CCP.pdf>.
47. Facteurs rhumatoïdes et marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde (PR de l'adulte). *MEDIX, cours de médecine.* [En ligne] 2003-2012. [Citation : 4 juin 2012.] <http://www.medix.free.fr/cours/examens-pathologie-articulaire.php>.
48. **CHYDERIOTIS G., EBEL A., OGER L.** Diagnostic des maladies auto-immunes. *esculape, site de médecine générale.* [En ligne] mai 2009. [Citation : 3 aout 2012.] <http://www.esculape.com/biologie/auto-anticorps.html>.
49. **CONTE-DEVOLX Bernard, GRANEL Brigitte.** PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement. *association des collèges des enseignants d'immunologie des universités des langues françaises.* [En ligne] [Citation : 24 juillet 2012.] <http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/page28/page28.html>.
50. **FRITZEL Marvin J.** Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes. *Autoimmunity Reviews.* 2008, 7, p 616-620.
51. **TOBON Gabriel J., PERS Jacques- Olivier, CANAS Carlos A. et al.** Are autoimmune diseases predictable? *Autoimmunity Reviews.* 2011, 10.
52. **MAHLER Michael, HANLY John G., FRITZLER Marvin J.** Importance of the dense fine speckled pattern on HEp-2 cells and anti DFS70 anti-bodies for the diagnosis of sytemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews.* 2011.
53. **ADOUE D.** Maladie auto-immue et cancer chez le sujet âgé. *La Revue de médecine interne.* 2008, 29.
54. **INVERNIZZI Pietro.** Future directions in genetic for autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity.* 2009, 33.
55. **Caisse nationale de l'assurance maladie.** *Nomenclature des actes de Biologie médicale.* Novembre 2011.
56. **(CUEN), Collège universitaire des enseignants de néphrologie.** Lupus érythémateux systémique. *campus numérique de néphrologie.* [En ligne] mars 2010.
57. **HAS.** *Lupus érythémateux systémique, protocole national de diagnostic et de soins.* janvier 2010.
58. **HAS, recommandations professionnelles Polyarthrite rhumatoïde.** septembre 2007.

59. **DUREZ P.** Polyarthrite débutante: le défi. *revue de la médecine générale*. mars 2010.
60. **DESPLAT-JEGO Sophie, GRANEL Brigitte, SERRATRICE Jacques.** Pathologies auto-immunes: aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement. *medidacte.timone.univ-mrs*. [En ligne] décembre 2007 (mis à jour 2008-2009). [Citation : 31 mai 2012.] <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item116/leconimprim.pdf>.
61. **PORTMANN L.** les thyroïdites: une approche pour le médecin généraliste. *revue médicale suisse*. 2005, 6.
62. **HAS.** *diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent*. juillet 2007.
63. **HAS, guide médecin.** *ALD8 diabète de type 1 de l'adulte*. mai 2006.
64. **Université Paul Sabatier, service de diabétologie, Rangueil.** *Diabète de type 1: épidémiologie-physiopathologie-diagnostic-dépistage*.
65. **MONAVON Anne.** Sclérose en plaque. *Université de médecine de Grenoble*. [En ligne] 2003 (mis à jour 2005). [Citation : 19 juin 2012.] <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/neuro/troublespe/125/leconimprim.pdf>.
66. Item 118 – Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique. *Société nationale française de gastro-entérologie*. [En ligne] 30 avril 2009. [Citation : 25 juin 2012.] [http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU\\_8\\_item\\_118.pdf](http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_8_item_118.pdf).
67. Maladies et grands syndromes, myasthénie. *Collège des enseignants en neurologie*. [En ligne] [Citation : 19 juin 2012.] <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Maladies%20et%20grands%20syndromes/Myasth%C3%A9nie/index.phtml>.
68. **ROUPRET Morgan.** *Intermémorologie-néphrologie, ENC*. s.l. : Vernazobres-Grego. p.152-154.
69. **MASSOT Christian.** La maladie de Hoton. *Faculté de Médecine de Grenoble*. [En ligne] 2002. [Citation : 19 juin 2012.] <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/medint/sdsystem/119a/leconimprim.pdf>.
70. **ARIAS Sylvia, FONSALIA Victoria, ASTEGGIANTE Nicolas, BARTESAGHI Veonica.** Systemic autoimmune diseases and depressive disorders. *Reumatologia Clinica*. 2011, 7(6).
71. **ARBUCKLE Melissa R., MCLAIN Micah T., RUBERTONE Mark V. et al.** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *the new England Journal*. 16 octobre 2003, 349:1526-1533.
72. **MARTEAU René.** La sclérose en plaque. *Université de médecine de Rennes*. [En ligne] [Citation : 19 juin 2012.] [http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/sclerose\\_en\\_plaques\\_p.\\_164-171.html](http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/sclerose_en_plaques_p._164-171.html).
73. **PROULX Chantal.** Cellules procaryotes et cellules eucaryotes, Structure de la cellule animale. *Cours-Pharmacie.com*. [En ligne] [Citation : 15 juillet 2012.] <http://www.cours-pharmacie.com/biologie-cellulaire/cellules-procaryotes-et-cellules-eucaryotes.html>.

74. **COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie.** Item 117 – Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. <http://umvf.univ-nantes.fr>. [En ligne] [Citation : 16 juillet 2012.] <http://umvf.univ-nantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato14/site/html/8.html>.
75. **MARTEAU René.** La sclérose en plaque. *Université de médecine de Rennes*. [En ligne] [Citation : 19 juin 2012.] [http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/sclerose\\_en\\_plaques\\_p.\\_164-171.html](http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/sclerose_en_plaques_p._164-171.html).
76. Connectivites. [www.amafco.com](http://www.amafco.com). [En ligne] [Citation : 24 juillet 2012.] <http://www.amafco.com/MENUAMAFCO/epus/.../connectivites281107bisi.ppt>.
77. **METZGER E.W.** Les auto-anticorps, pathologies auto-immunes, nouveautés et application en pratique courante. [www.docvadis.fr](http://www.docvadis.fr). [En ligne] 22 juin 2004. [Citation : 24 juillet 2012.] [www.docvadis.fr/...metzger/...metzger/les\\_auto...pathologies\\_auto\\_i...](http://www.docvadis.fr/...metzger/...metzger/les_auto...pathologies_auto_i...)

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>8</b>
<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>14</b>
<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>19</b>
<b>METHODOLOGIE.....</b>	<b>20</b>
1. Avant-propos .....	20
2. Objectifs de l'étude .....	22
3. Travail de recherche.....	22
4. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	23
<b>MISE A JOUR DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>25</b>
1. Définition .....	25
2. Epidémiologie .....	26
3. Physiopathologie.....	27
3.1 L'auto-immunité physiologique .....	27
3.2 L'auto-immunité pathologique .....	28
4. Etiologies.....	29
4.1 Facteurs génétiques .....	29
4.2 Facteurs environnementaux .....	29
5. Nosologie et classifications .....	31
5.1 Les Connectivites.....	32
5.2 Les Vascularites .....	35
<b>QUAND PENSER A UNE MALADIE AUTO-IMMUNE .....</b>	<b>38</b>
1. <b>CLINIQUE.....</b>	<b>38</b>
1.1 Le revêtement cutané .....	38
1.2 Les articulations .....	45
1.3 Le syndrome sec.....	46
1.4 Les atteintes cardiovasculaires .....	46

## TABLE DES MATIERES

1.5	Les atteintes pulmonaires .....	47
1.6	Les atteintes du système nerveux .....	47
1.7	Les atteintes rénales .....	48
1.8	Les atteintes digestives .....	48
1.9	L'avortement à répétition, mort fœtale in utero .....	48
1.10	Les atteintes ORL .....	49
1.11	Les atteintes ophtalmologiques .....	49
<b>2.</b>	<b>Paraclinique .....</b>	<b>49</b>
 <b>QUELS ANTICORPS DEMANDER, COMMENT COMPRENDRE ET INTERPRETER UN BILAN AUTO-IMMUN .....</b>		
<b>51</b>		
<b>1.</b>	<b>Les anticorps non spécifiques d'organe .....</b>	<b>53</b>
1.1	Les anticorps anti-noyaux ou <b>ACAN</b> .....	53
1.2	Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ou <b>ANCA</b> .....	59
1.3	Les anticorps anti-peptides citrullinés ou <b>anti-CCP</b> .....	60
1.4	Le Facteur Rhumatoïde ou <b>FR</b> .....	61
<b>2.</b>	<b>Les auto-anticorps spécifiques d'organe.....</b>	<b>63</b>
<b>3.</b>	<b>Le complément sérique .....</b>	<b>63</b>
<b>4.</b>	<b>Corrélation entre l'activité de la maladie et les auto-anticorps .....</b>	<b>63</b>
<b>5.</b>	<b>Résultats à évaluer en fonction de divers paramètres .....</b>	<b>65</b>
5.1	Laboratoire .....	65
5.2	Contexte et diagnostic différentiel : les pièges diagnostiques .....	65
5.3	Titre .....	66
<b>6.</b>	<b>Au regard de la sécurité sociale .....</b>	<b>66</b>
 <b>SYNTHESE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES .....</b>		
<b>68</b>		
 <b>PROPOSITION D'UNE CONDUITE A TENIR DIAGNOSTIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES POUR LE MEDECIN GENERALISTE.....</b>		
<b>77</b>		
 <b>DISCUSSION .....</b>		
<b>81</b>		
<b>1.</b>	<b>Sujet de la thèse : les maladies auto immunes .....</b>	<b>81</b>
<b>2.</b>	<b>Choix de méthodologie .....</b>	<b>81</b>
<b>3.</b>	<b>Sélection des articles.....</b>	<b>82</b>
<b>4.</b>	<b>MAI étudiées appareil par appareil .....</b>	<b>82</b>
<b>5.</b>	<b>Conduite à tenir diagnostique .....</b>	<b>82</b>

---

<b>CONCLUSION .....</b>	<b>84</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>85</b>
1. ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES SCLERODERMIE .....	85
2. ANNEXE 2 : CRITERES DIAGNOSTIQUES SYNDROME GOUGEROT SJOGREN .....	87
3. ANNEXE 3 : CRITERES DIAGNOSTIQUES POLYMYOSITES ET DERMATOPOLYMYOSITES .....	89
4. ANNEXE 4 : CRITERES DIAGNOSTIQUES VASCULARITES .....	90
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>92</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>98</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>101</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>102</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>103</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>105</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

ILLUSTRATION 1 : MAI, SYNTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIE & ÉTIOLOGIES.....	30
ILLUSTRATION 2 : EXEMPLE DE CLASSIFICATION MAI .....	31
ILLUSTRATION 3 : VASCULITES CLASSIFIÉES SELON LA TAILLE PREDOMINANTE DU VAISSEAU TOUCHÉ.....	35
ILLUSTRATION 4 : MASQUE LUPIQUE .....	39
ILLUSTRATION 5 : LUPUS SUBAIGÛE .....	39
ILLUSTRATION 6 : LUPUS DISCOÏDE .....	40
ILLUSTRATION 7 : SYNDROME DE RAYNAUD .....	40
ILLUSTRATION 8 : SCLERODACTYLIE.....	42
ILLUSTRATION 9 : SCLEROSE CUTANÉE DU VISAGE .....	43
ILLUSTRATION 10 : PAPULES DE GOTTRON.....	44
ILLUSTRATION 11 : LIVEDO RETICULARIS .....	45
ILLUSTRATION 13 : SCHEMA SYNTHETIQUE DE LA STRUCTURE D'UNE CELLULE.....	53
ILLUSTRATION 14 : SCHEMA DE SYNTHÈSE IMMUNOFLOUORESCENCE INDIRECTE.....	54
ILLUSTRATION 15 : FLUORESCENCE HOMOGÈNE .....	55
ILLUSTRATION 16 : FLUORESCENCE NUCLEOLAIRE .....	56
ILLUSTRATION 17 : FLUORESCENCE MOUCHETÉE .....	57
ILLUSTRATION 18 : FLUORESCENCE CYTOPLASMIQUE.....	57
ILLUSTRATION 19 : SYNTHÈSE DE LA CORRESPONDANCE DES ANTICORPS NON SPÉCIFIQUES D'ORGANE.....	62

# TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : EXEMPLE DE TAUX DE PREVALENCE DE MALADIES AUTO-IMMUNES .....	26
TABLEAU 2 : PRINCIPAUX MEDICAMENTS RESPONSABLES DE LUPUS INDUIT .....	30
TABLEAU 3 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DU LUPUS (ACR) .....	33
TABLEAU 4 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (ACR) .....	34
TABLEAU 5 : NOMS ET DEFINITIONS DES VASCULITES, CONFERENCE DE CONSENSUS DE CHAPEL HILL .....	36
TABLEAU 6 : EXEMPLES DE VALEURS DIAGNOSTIQUES D'UNE SERIE D'AUTO-ANTICORPS POUR LEURS CONNECTIVITES CORRESPONDANTES .....	58
TABLEAU 7 : VALEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DES ANTICORPS CARACTERISANT LA PR.....	60
TABLEAU 8 : SYNTHESE DIAGNOSTIQUE DES CONNECTIVITES .....	72
TABLEAU 9 : SYNTHESE DIAGNOSTIQUE DES MAI SPECIFIQUES D'ORGANE.....	75
TABLEAU 10 : SYNTHESE DIAGNOSTIQUE DES VASCULARITES.....	76



# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir. Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



# RESUME

## **APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES EN SOINS PRIMAIRES**

Les maladies auto-immunes sont des maladies rares, graves et d'abord difficile en Médecine Générale. L'objectif principal de notre étude vise à aider les médecins généralistes à diagnostiquer précocement ces maladies, notamment grâce à la proposition d'un protocole diagnostique.

Nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'identifier les données de référence sur le sujet et de synthétiser une conduite à tenir diagnostique pratique pour les médecins généralistes. Celle-ci est construite sous la forme d'une fiche recto/verso, basée sur des signes cliniques et paracliniques spécifiques et non spécifiques. Une hiérarchie des examens complémentaires diagnostiques et des coordonnées de services de médecine interne relayant les médecins généralistes du Limousin y sont aussi développées. Cette étude permet également une mise à jour des connaissances sur le plan général et met en évidence des éléments d'aide à la prescription et à l'interprétation du bilan de première intention relatif à ce groupe de maladies.

Ces outils d'aide au diagnostic pourront faire l'objet d'une évaluation en fonction de la pratique des Médecins généralistes. Ce travail donne ainsi d'éventuelles perspectives d'avenir sur la réalisation d'études, d'audits de pratique auprès des médecins généralistes et donc donner lieu à des recommandations sur le diagnostic des maladies auto-immunes en soins primaires.

## **MOTS CLES**

Maladies auto-immunes – Outils diagnostiques – Médecine Générale – Conduite à tenir – Bilan de première intension

## **DIAGNOSTIC APPROACH TO AUTOIMMUNE DISEASES IN PRIMARY CARE**

Autoimmune diseases are rare and serious disorders that are difficult to treat in General Practice. The main objective of our study is to help general practitioners diagnose these diseases early, especially by the proposal of a diagnostic protocol.

We carried out a review of the literature in order to identify reference data on the topic and to synthesize a protocol that will guide general practitioners in their diagnosis. The protocol is in essence a two-sided form, based on specific and non-specific clinical and paraclinical signs. A hierarchy of complementary diagnostic tests and contact details of internal medicine centres that can take over from general practitioners in the Limousin region are also included. This study also enables an update of general knowledge and shows helpful tools needed in the prescription and the interpretation of first check-up pertaining to this group of disorders.

These tools which assist in the diagnosis may be assessed according to general practitioners' experience. Therefore, this study offers possible future prospects for further studies, audits of general practitioners' practices and to recommendations on the diagnosis of autoimmune diseases in primary care.

## **KEYWORDS**

Autoimmune Diseases – Diagnostic Tools – General Practice – Protocol – First Check-up

**Département de Médecine Générale  
Faculté de médecine de Limoges  
2 rue du Docteur Marcland  
87000 LIMOGES**