

Comment définir et classer les maladies inflammatoires ?

How to define and to classify inflammatory systemic diseases?

Jean Sibilia

Service de rhumatologie, centre national de référence des maladies auto-immunes systémiques rares, hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

Reçu le 21 juin 2007 ; accepté le 3 juillet 2007

Disponible sur internet le 25 juillet 2007

Mots clés : Maladies auto-inflammatoires ; Maladies auto-immunes ; Lupus ; Syndrome de Gougerot-Sjögren ; Critères ; Signature génique ; Cytokines

Keywords: IMID; Auto-immune disease; Systemic lupus; Sjögren's syndrome; Criteria; Signature; Cytokines

1. Introduction

De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysimmunitaires. Ces affections récemment regroupées sous le terme d'IMID (*immune mediated inflammatory diseases*) comprennent trois grandes entités nosologiques [1] :

- les maladies auto-immunes systémiques (non spécifiques d'organe) et localisées (spécifiques d'organe) ;
- les maladies auto-inflammatoires ;
- les affections inflammatoires de mécanisme indéterminé comprenant, notamment, des affections iatrogènes ou paraneoplasiques dont le mécanisme n'est pas auto-immun.

Ces maladies inflammatoires étaient définies jusqu'à présent par des critères cliniques et biologiques validés par l'usage et l'avis d'experts. Cependant, leur polymorphisme suggère qu'une même entité puisse être liée à des mécanismes moléculaires différents. À titre d'exemple, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie articulaire parfois extrêmement agressive ou inversement une forme bénigne non destructrice. S'agit-il de la même affection ou d'affections différentes ? Jusqu'à présent, il était difficile d'envisager « d'affiner » la classification de ces maladies, mais de nouveaux outils immunitaires et/ou

moléculaires permettent maintenant une nouvelle approche nosologique. Au-delà du progrès conceptuel, cette nouvelle classification permettra d'adapter les stratégies thérapeutiques en utilisant des molécules ciblées pour chaque forme de maladie, l'objectif le plus ambitieux étant de pouvoir disposer de « bon traitement pour le bon patient » [2,3].

2. Pourquoi envisager de nouveaux critères dans les maladies immunitaires ?

Avant d'envisager de nouveaux critères des maladies immunitaires, il faut s'interroger sur leurs objectifs. Les critères nosologiques vont-ils remplacer les critères pragmatiques ?

2.1. De nouveaux critères pragmatiques diagnostiques, pronostiques et évolutifs

Le polymorphisme de ces affections immunitaires chroniques rend l'utilisation des critères diagnostiques « classiques » très difficile. En pratique, ils sont souvent remplacés par des arbres décisionnels, qui sont également difficiles à constituer compte tenu de la diversité des maladies. Néanmoins, des critères diagnostiques peuvent être utiles quand il existe un marqueur biologique spécifique. L'un des exemples est le syndrome des antiphospholipides (SAPL) dont la classification a été revue récemment avec l'intégration des anticorps anti- β 2-glycoprotéine-1 comme critères diagnostiques biologiques [4] (Tableau 1).

Adresse e-mail : jean.sibilia@wanadoo.fr (J. Sibilia).

Tableau 1

Les critères révisés du syndrome des antiphospholipides (Miyaris et al. 2006). Le diagnostic est évoqué s'il existe l'association d'un signe clinique et d'un signe biologique à condition que les critères biologiques aient été vérifiés (à 12 semaines d'intervalle) et qu'il n'y ait pas plus de cinq ans entre les signes cliniques et biologiques

Critères cliniques

Thromboses veineuses et/ou artérielles

Complications obstétricales :

une ou plusieurs pertes fœtales (après la dixième semaine de gestation) sans qu'il existe d'anomalie morphologique du fœtus

un ou plusieurs prématurés (avant la 34^e semaine) liés à

une éclampsie ou prééclampsie

une insuffisance placentaire

trois ou plus de fausses couches précoces (avant la dixième semaine de gestation) sans anomalie anatomique, hormonale ou chromosomique connue

Critères biologiques

Anticoagulant lupique détecté à deux reprises à au moins 12 semaines

d'intervalle selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis

Anticorps anticardiolipine d'isotype IgG et/ou IgM détectés à deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle à titre élevé (> 40 UGPL ou UMPL ou > au 99^e percentile) mesurés par un Elisa standardisé.

Anticorps anti-β₂glycoprotéine 1 d'isotype IgG et/ou IgM détectés à deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle à titre élevé (> 99^e percentile) par un Elisa standardisé

Dans un avenir proche, des critères moléculaires (protéomiques ou transcriptomiques) pourront être associés aux critères clinicobiologiques classiques pour renforcer leur spécificité. Néanmoins, pour l'instant, même dans des affections héréditaires comme la fièvre méditerranéenne familiale, le diagnostic reste clinique en raison de l'hétérogénéité des mutations du gène *MEFV* (pyrine).

Les critères pronostiques, très utilisés en hématologie et en cancérologie, commencent à être évalués dans les maladies immunitaires. Deux exemples peuvent être cités :

- les critères de Leiden permettent de définir un rhumatisme inflammatoire d'évolution chronique et/ou érosive. Un score élevé suggère un risque évolutif qui peut justifier une prise en charge plus agressive [5] ;
- les critères FFS (*five factors severity*) permettent de préciser la stratégie thérapeutique, comme cela a été démontré dans les vascularites. Ainsi, un score FFS supérieur ou égal à 1 dans les vascularites à anticorps anticytoplastes des polynucléaires (ANCA), justifie un traitement immunosuppresseur en complément de la corticothérapie [6,7].

Des critères d'activité ont été définis pour différentes maladies immunitaires comme la PR (DAS), les spondylarthropathies (BASDAI), le lupus (BILAG, SLEDAI...). Il serait justifié d'en déterminer dans d'autres maladies systémiques comme le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) et les sclérodermies, mais le polymorphisme de ces affections complique leur identification et leur validation. Ces critères ont un réel intérêt pratique pour le suivi et le traitement de ces patients, mais n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic ou la classification de ces maladies.

Si la recherche de critères pragmatiques est un objectif très utile, l'identification de critères de classification adaptés aux

progrès nosologiques est aussi d'une importance capitale. Mieux classer, c'est souvent mieux comprendre car un regroupement nosologique original fait souvent émerger un concept nouveau, comme le suggère l'histoire des spondylarthropathies (SpA), du syndrome SAPHO ou, plus récemment, des maladies auto-inflammatoires.

2.2. De nouveaux critères de classification nosologique

L'intérêt des critères de classification « classiques » n'est pas diagnostique, car ils sont souvent pris en défaut dans les formes débutantes incomplètes, mais ils permettent de définir des groupes homogènes de patients, ce qui est extrêmement utile en recherche clinique et dans l'évaluation des traitements.

Des critères de classification nosologiques permettraient de regrouper des pathologies considérées jusqu'alors comme très différentes ou, au contraire, de démembrer une entité trop polymorphe. L'exemple le plus spectaculaire est celui des maladies auto-inflammatoires. Une « dissection » physiopathologique (moléculaire) de ces maladies a permis d'identifier un groupe d'affections assez homogène, connues depuis longtemps sous des appellations très différentes (Tableau 2). La recherche de critères de classification nosologiques peut s'appliquer à la plupart des IMID (*immune mediated inflammatory diseases*).

3. Critères de classification des maladies auto-immunes

Jusqu'à présent, les critères de classification des maladies auto-immunes étaient fondés sur des arguments cliniques, biologiques et, éventuellement, d'autres anomalies morphologiques ou fonctionnelles. Une description de plus en plus précise de ces affections et une meilleure connaissance de leurs mécanismes permettent d'envisager des critères différents.

3.1. Critères morphologiques

Pour certaines affections, une classification nosologique reposant sur des critères « morphologiques » semble performante. Trois exemples peuvent être cités :

- la classification nosologique des rhumatismes inflammatoires débutants peut s'appuyer sur une analyse immunohistochimique de la membrane synoviale, ce qui est assez logique, car il s'agit de l'organe « lésé ». Plusieurs travaux récents ont démontré l'intérêt d'une analyse de la synoviale permettant de distinguer précocement une PR d'une SpA :
 - dans la PR, des macrophages synoviaux (CD68+) sont présents précocement (dès la phase préclinique) et corrélés à l'activité et à la sévérité de l'atteinte articulaire [8]. Il s'agit de macrophages « infiltrants » issus de monocytes marqués par les *myeloid related protéines* (MRP) 8 et 4 et non pas de macrophages « résidents » de la synoviale (CD163+), comme dans les SpA. Dans la synovite rhumatoïde, les autres éléments différents des SpA sont la présence de cellules dendritiques (CD83+), la présence de peptides citrullinés intracellulaires et de com-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388723>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388723>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)