



Aide au diagnostic des

MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTÉMIQUES : LES CONNECTIVITES



→ Les maladies auto-immunes (MAI) touchent environ 3 millions de personnes en France.

→ Elles peuvent survenir à tout âge, avec une forte prédominance féminine.

Les **connectivites** évoluent souvent par poussées. Elles peuvent débuter par une symptomatologie très pauvre, ne touchant parfois qu'un organe, ou très polymorphe ne permettant pas toujours d'orienter d'emblée le clinicien.

L'exposition solaire, la grossesse, les traitements oestro-progestatifs...sont autant de facteurs pouvant favoriser les poussées. L'orientation clinique est également difficile dans les syndromes de chevauchement (*connectivite mixte...*) ou les formes frontières (*syndrome de Gougerot-Sjögren et lupus systémique...*).^{[1][2]}

SIGNES CLINIQUES POUVANT ÊTRE ÉVOCATEURS D'UNE **CONNECTIVITE**

- Altération de l'état général, fièvre inexpiquée
- Signes cutanés : photosensibilité, syndrome de Raynaud, télangiectasies, sclérose, épaississement des doigts...
- Atteintes articulaires : arthralgies, raideurs matinales...
- Atteintes musculaires : myalgies, déficit moteur proximal....
- Sècheresses buccales et oculaires
- Mais aussi : signes cardio pulmonaires, neurologiques, psychiatriques...

SIGNES BIOLOGIQUES NON SPÉCIFIQUES POUVANT ÊTRE ÉVOCATEURS D'UNE **CONNECTIVITE**

- Cytopénie(s)
- Syndrome inflammatoire : élévation de la VS et/ou de la CRP
- Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Atteintes rénales : protéinurie et/ou hématurie, élévation de la créatinine
- Augmentation des CPK et/ou des transaminases
- Allongement du TCA (*lié à la présence d'un Ac anti phospholipides*)^[2]

BILAN BIOLOGIQUE DE PREMIÈRE INTENTION

- NF, VS
- CRP, urée, créatinine, bilan hépatique, CPK
- TCA et exploration de l'allongement du TCA si nécessaire (Ac anti-phospholipides)
- Ac anti-nucléaires (ANA), facteurs rhumatoïdes (FR), Ac anti-peptides citrulinés (CCP)
- Protéinurie des 24h

→ Le bilan ci-dessus est une proposition non exhaustive d'analyses pouvant orienter le diagnostic.

LE RÔLE DU BIOLOGISTE

Le biologiste peut vous orienter sur les analyses biologiques à prescrire en fonction de la maladie auto-immune suspectée ainsi que vous aider à l'interprétation des résultats.

→ Le dialogue clinicobiologique est primordial dans le diagnostic des connectivites.^[2]



SYMPTÔMES ÉVOCATEURS ET AUTO-ANTICORPS À RECHERCHER EN FONCTION DES CONNECTIVITES

Maladie systémique	Principaux signes cliniques évocateurs*	Auto-anticorps à rechercher reconnus comme critères de diagnostics internationaux**
Lupus érythémateux systémique	• Lupus cutané aigu (<i>rash malaire...</i>) • Lupus cutané chronique (<i>lupus discoïde...</i>) • Synovites ou arthralgies • Photosensibilité • Sèrite • Ulcérations orales • Atteintes rénales • Atteintes neurologiques^[3-6]	• ANA à titre élevé (>95%)^[2] • Anti Sm (<5%)^[2] • Anti ADN natif double brin (75-85%)^[2] • Anti phospholipides (8-23%)^[2]
Sclérodermie systémique limitée et diffuse	• Phénomène de Raynaud • Épaississement cutané des doigts de la main • Doigts boudinés • Ulcères pulpaux digitaux • Télangiectasies • Anomalies capillaroscopiques • Atteinte pulmonaire (HTAP et/ou fibrose)^[7-8]	• ANA (85%)^[2] • Anti centromères (57-82% SCS limitée ; 8% SCS diffuse)^[2] • Anti Scl70 (20-75%)^[2] • Anti ARN polymérase III (5-19%)^[2]

Maladie systémique	Principaux signes cliniques évocateurs*	Auto-anticorps à rechercher reconnus comme critères de diagnostics internationaux**
Polyarthrite rhumatoïde	• Arthrite(s) clinique(s) touchant préférentiellement les petites articulations • Raideur matinale > 30 min • Douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds • Durée des symptômes > 6 semaines [9-10]	• Facteurs rhumatoïdes (50-60%) [2] • Anti CCP (50-60%) [2]
Connectivites mixtes	• Présentation clinique particulière, intègre des éléments cliniques d'autres connectivites : Polyarthrite, myosite, phénomène de Raynaud, trouble de la mobilité œsophagienne, doigts d'aspect boudiné, maladie pulmonaire interstitielle voir HTAP [11-12]	• ANA (100%) • Anti RNP (100%)
Syndrome de Gougerot-Sjorgen	• Sécheresse buccale et oculaire persistante depuis plus de trois mois • Sensation fréquente de « sable dans les yeux » • Utilisation de larmes artificielles >3/j • Nécessité de consommer des aliments secs à l'aide d'une boisson liquide [13-14]	• Anti-SSA (30-70%) [2] • Anti-SSB (30-40%) [2]
Myopathies inflammatoires idiopathiques	• Déficit moteur proximal symétrique et progressif (ceinture pelvienne et scapulaire ++) • Si rash, papules de Gottron ou rash héliotrope : dermatomyosite [15]	• Anti Jo-1 (15-20%) [2]
Syndrome des antiphospholipides	• Thrombose(s) veineuse(s) et/ou artérielle(s) • Complications obstétricales : mort(s) fœtale(s) in-utéro inexpliquée(s) >10 semaines de gestation, naissance(s) prématurée(s), avortements spontanés < 10 semaines de gestation [16-17]	• Anticoagulant circulant • Anti-cardiolipine IgG et/ou IgM • Anti β-2 Glycoprotein 1 IgG et/ou IgM

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire. * Liste non exhaustive, l'absence d'un ou plusieurs signes ne permet pas d'exclure le diagnostic. L'expression clinique des maladies auto-immunes est très variable. ** La prévalence des différents anticorps est à titre indicatif. Celle-ci dépend de la population étudiée et de la technique utilisée par le laboratoire

Bibliographie :

- [1] Carole Emile. Comment faire le diagnostic de la maladie auto-immune systémique ? Le 25 mai 2009, OptionBio.
- [2] Jaëlle Goetz et al. Comment prescrire les auto-anticorps : des indications à la « juste prescription ». 9^e colloque du Geai 2016. Revue Francophone des Laboratoires
- [3] HAS. Lupus systémique, protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2017
- [4] E. Tan et al. The 1988 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
- [5] Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. 1997. Arthritis & Rheumatism.
- [6] M. Pétri et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinic Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Aout 2012. Arthritis & Rheumatism.
- [7] F. van den Hoogen et al. 2013 classification criteria for systematic sclerosis : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative.
- [8] Protocole National de Diagnostic et de Soins 2017. Sclérodémie systémique.
- [9] F. van den Hoogen et al. 2013 classification criteria for systematic sclerosis : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative.
- [10] C. Gaujoux-Viala et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. 2014. Revue du rhumatisme.
- [11] O.D. Ortega-Hernandez. Mixed connective tissue disease : an overview of clinical manifestation, diagnosis and treatment. 2012. Best Practice & Research Clinical Rheumatology.
- [12] C. Tani et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. 2014. Journal of auto immunity.
- [13] C. Vitali. Classification criteria for Sjögren's syndrome : a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group.
- [14] SC Shiboski. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome : a Data-Drive, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. 2012. Arthritis Care Res.
- [15] I. Lundberg et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. 2017. Arthritis & Rheumatology.
- [16] S. Miyakis et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). 2006. Journal of Thrombosis and Haemostasis.
- [17] V. Joste et al. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. 2018. La revue de médecine interne.

SYMPTÔMES ÉVOQUEURS ET **AUTO-ANTICORPS** À RECHERCHER EN FONCTION DES CONNECTIVITES

Maladie systémique	Principaux signes cliniques évocateurs*	Auto-anticorps à rechercher reconnus comme critères de diagnostics internationaux**
Lupus érythémateux systémique	• Lupus cutané aigu (<i>rash malaire...</i>) • Lupus cutané chronique (<i>lupus discoïde...</i>) • Synovites ou arthralgies • Photosensibilité • Sérite • Ulcérations orales • Atteintes rénales • Atteintes neurologiques [3-6]	• ANA à titre élevé (>95%) [2] • Anti Sm (<5%) [2] • Anti ADN natif double brin (75-85%) [2] • Anti phospholipides (8-23%) [2]
Sclérodermie systémique limitée et diffuse	• Phénomène de Raynaud • Épaississement cutané des doigts de la main • Doigts boudinés • Ulcères pulpaux digitaux • Télangiectasies • Anomalies capillaroscopiques • Atteinte pulmonaire (HTAP et/ou fibrose) [7-8]	• ANA (85%) [2] • Anti centromères (57-82% ScS limitée ; 8% ScS diffuse) [2] • Anti Scl70 (20-75%) [2] • Anti ARN polymérase III (5-19%) [2]
Polyarthrite rhumatoïde	• Arthrite(s) clinique(s) touchant préférentiellement les petites articulations • Raideur matinale > 30 min • Douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds • Durée des symptômes > 6 semaines [9-10]	• Facteurs rhumatoïdes (50-60%) [2] • Anti CCP (50-60%) [2]
Connectivites mixtes	• Présentation clinique particulière, intègre des éléments cliniques d'autres connectivites : Polyarthrite, myosite, phénomène de Raynaud, trouble de la mobilité œsophagienne, doigts d'aspect boudiné, maladie pulmonaire interstitielle voir HTAP [11-12]	• ANA (100%) • Anti RNP (100%)
Syndrome de Gougerot-Sjorgen	• Sécheresse buccale et oculaire persistante depuis plus de trois mois • Sensation fréquente de « sable dans les yeux » • Utilisation de larmes artificielles >3/j • Nécessité de consommer des aliments secs à l'aide d'une boisson liquide [13-14]	• Anti-SSA (30-70%) [2] • Anti-SSB (30-40%) [2]
Myopathies inflammatoires idiopathiques	• Déficit moteur proximal symétrique et progressif (<i>ceinture pelvienne et scapulaire ++</i>) • Si rash, papules de Gottron ou rash héliotrope : dermatomyosite [15]	• Anti Jo-1 (15-20%) [2]
Syndrome des antiphospholipides	• Thrombose(s) veineuse(s) et/ou artérielle(s) • Complications obstétricales : mort(s) fœtale(s) in-utéro inexpliquée(s) >10 semaines de gestation, naissance(s) prématurée(s), avortements spontanés < 10 semaines de gestation [16-17]	• Anticoagulant circulant • Anti-cardiolipine IgG et/ou IgM • Anti β-2 Glycoprotein 1 IgG et/ou IgM

Bibliographie :

[1] Carole Emile. Comment faire le diagnostic de la maladie auto-immune systémique ? Le 25 mai 2009, OptionBio.

[2] Jaelle Goetz et al. Comment prescrire les auto-anticorps : des indications à la « juste prescription ». 9^e colloque du Geai 2016. Revue Francophone des Laboratoires

[3] HAS. Lupus systémique, protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2017

[4] E. Tan et al. The 1988 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.

[5] Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. 1997. Arthritis & Rheumatism.

[6] M. Pétri et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinic Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Aout 2012. Arthritis & Rheumatism.

[7] F. van den Hoogen et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative.

[8] Protocole National de Diagnostic et de Soins 2017. Sclérodermie systémique.

[9] F. van den Hoogen et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative.

[10] C. Gaujoux-Viala et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. 2014. Revue du rhumatisme.

[11] O.D. Ortega-Hernandez. Mixed connective tissue disease : an overview of clinical manifestation, diagnosis and treatment. 2012. Best Practice & Research Clinical Rheumatology.

[12] C. Tani et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. 2014. Journal of auto immunity.

[13] C. Vitali. Classification criteria for Sjögren's syndrome : a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group.

[14] SC Shiboski. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome : a Data-Drive, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. 2012. Arthritis Care Res.

[15] I. Lundberg et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. 2017. Arthritis & Rheumatology.

[16] S. Miyakis et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). 2006. Journal of Thrombosis and Haemostasis.

[17] V. Joste et al. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. 2018. La revue de médecine interne.