

## MALADIES AUTOIMMUNES : Les Maladies de Système ("Connectivites")



Paul Klee  
Chant d'amour à la nouvelle lune  
1939

Pr Dominique Bellet  
2013-2014

## MALADIES AUTOIMMUNES : Les Maladies de Système ("Connectivites")

### 1 - Généralités

### 2 - La Polyarthrite Rhumatoïde

### Répartition Femmes/Hommes dans les maladies auto-immunes :

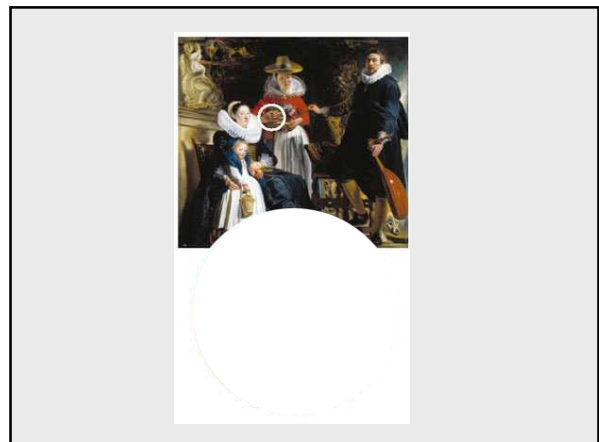
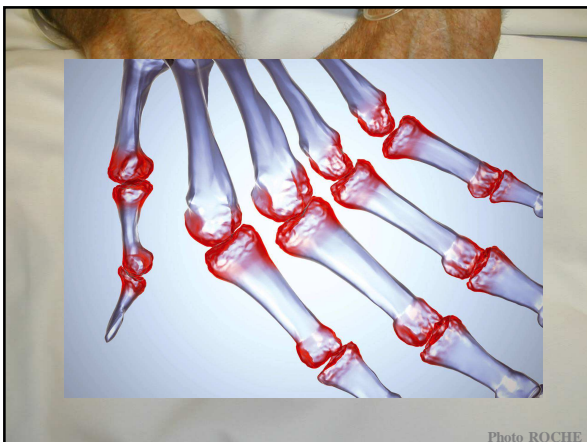
Maladie	Répartition Femmes/Hommes
◊ Thyroïdite d'Hashimoto	25 - 50 : 1
◊ Maladie de Basedow (Thyrotoxicose)	4 - 8 : 1
◊ Lupus érythémateux disséminé	9 : 1
◊ Polyarthrite rhumatoïde	2 - 4 : 1
◊ Diabète type 1	5 - 1 : 1
◊ Myasthénie	2 : 1
◊ Syndrome de Sjögren	9 : 1

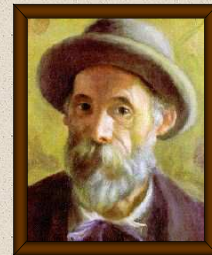
## MALADIES AUTOIMMUNES : Les Maladies de Système ("Connectivites")

### 1 - Généralités

### 2 - La Polyarthrite Rhumatoïde

#### 2.1 Description clinique

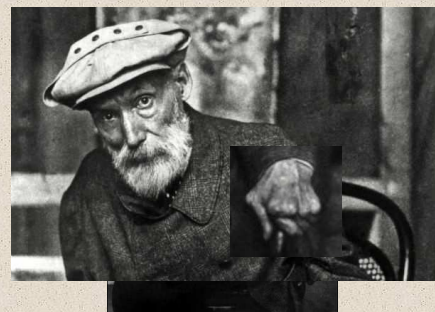




Pierre Auguste Renoir  
(1841-1919)



en train de peindre  
malgré son  
handicap



## MALADIES AUTOIMMUNES :

### Les Maladies de Système ("Connectivites")

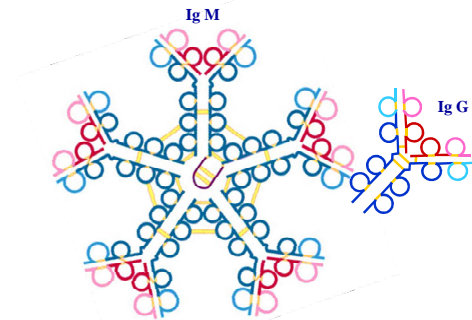
#### 1 - Généralités

#### 2 - La Polyarthrite Rhumatoïde

##### 2.1 Description clinique

##### 2.2 La biologie

## Facteur Rhumatoïde



Paramètres biologiques chez les patients avec une Polyarthrite Rhumatoïde (PR) en phase active	
PR	
Facteur rhumatoïde	
Positif dans	70% des cas
Titre	élevé
Anticorps antinucléaires	
Positifs dans	40% des cas
Titre	bas
Classe	IgM
Anticorps anti-ADN natif (double brin)	
Positifs dans	< 10% des cas
Anticorps anti-peptides citrullinés (Anticorps anti-filaggrine)	50 à 60 % des cas
Taux C3 C4	normal ou élevé
CRP	élevée
Taux sérique IgG	souvent normal

## MALADIES AUTOIMMUNES :

### Les Maladies de Système ("Connectivites")

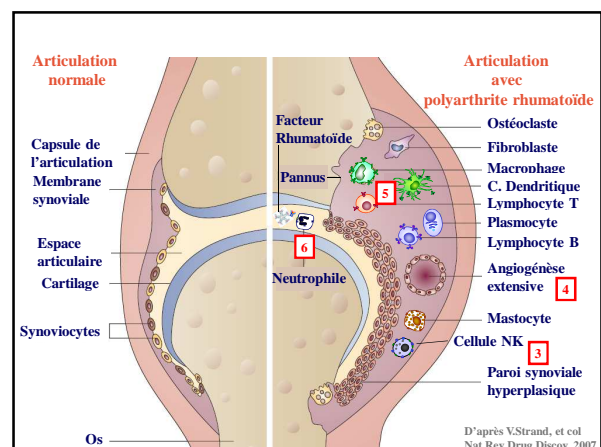
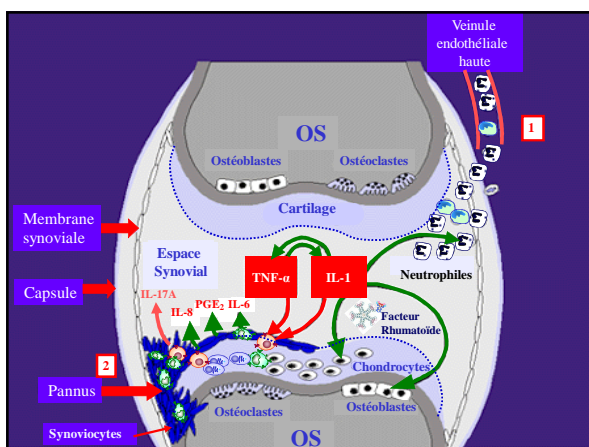
#### 1 - Généralités

#### 2 - La Polyarthrite Rhumatoïde

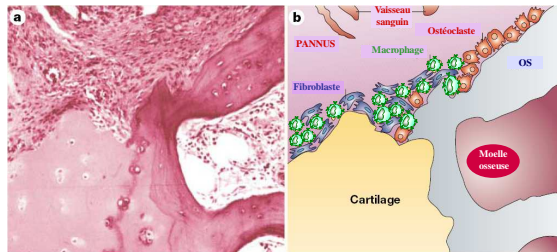
##### 2.1 Description clinique

##### 2.2 La biologie

##### 2.3 L'anatomie pathologique



### Articulation en cas de polyarthrite rhumatoïde



D'après R.M.Pope, Nat Rev Immunol, 2002

### MALADIES AUTOIMMUNES : Les Maladies de Système ("Connectivites")

#### 1 - Généralités

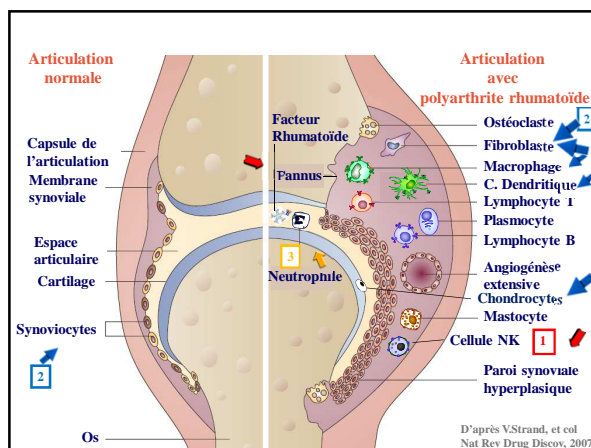
#### 2 - La Polyarthrite Rhumatoïde

##### 2.1 Description clinique

##### 2.2 La biologie

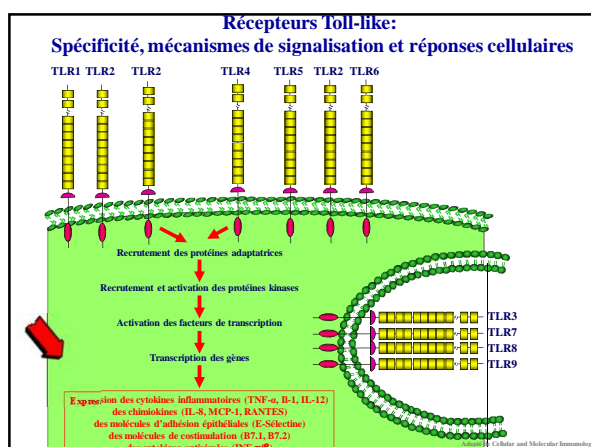
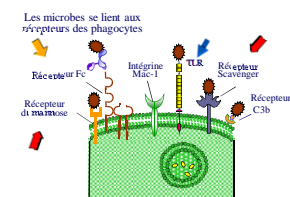
##### 2.3 L'anatomie pathologique

##### 2.4 Mécanismes pathogènes

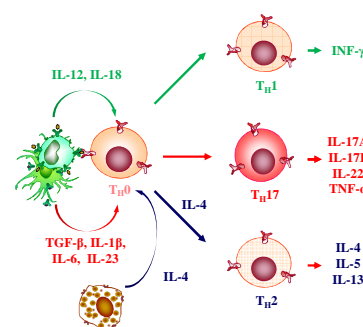


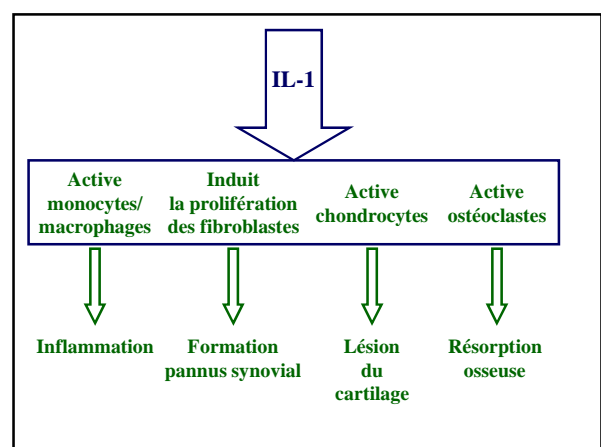
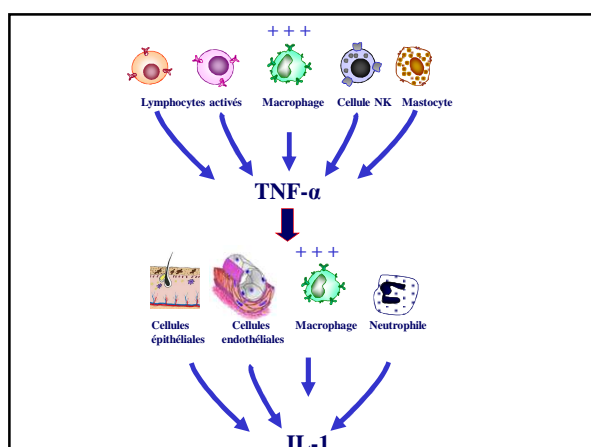
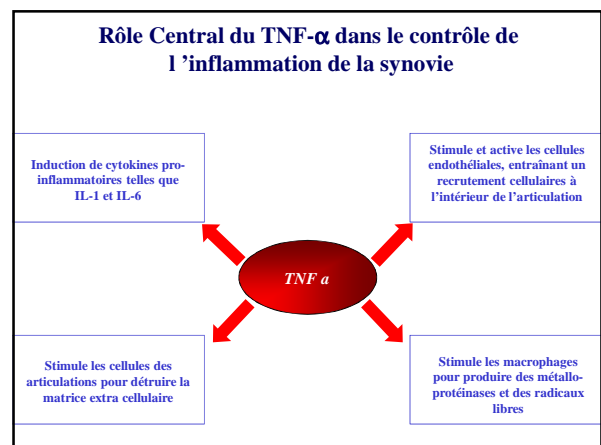
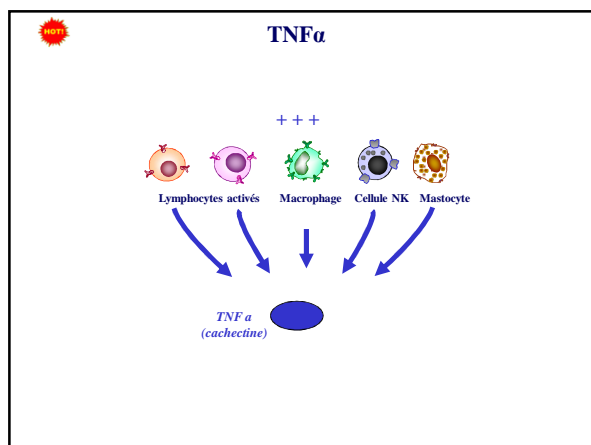
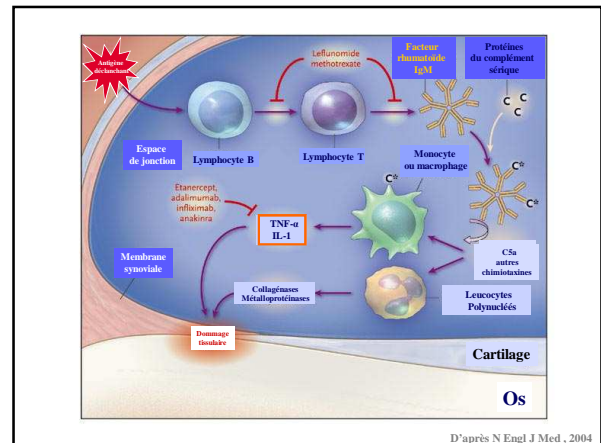
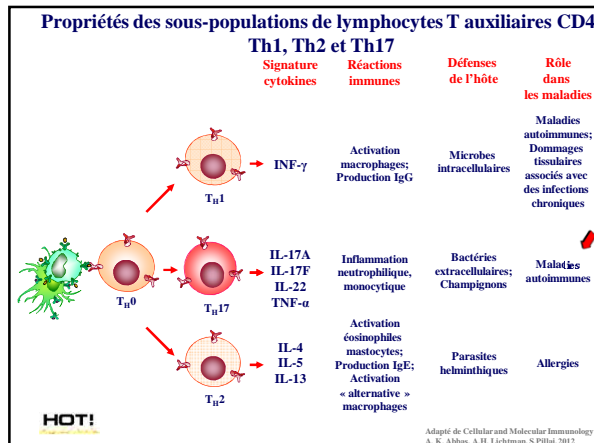
D'après V.Strand, et col  
Nat Rev Drug Discov, 2007

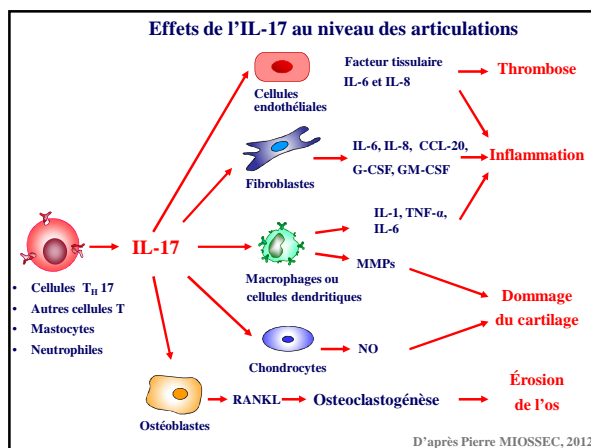
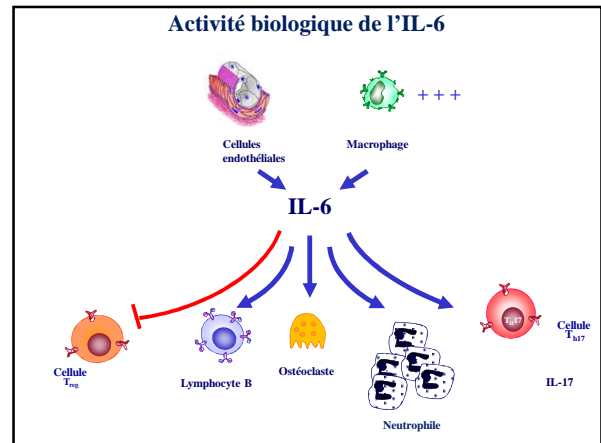
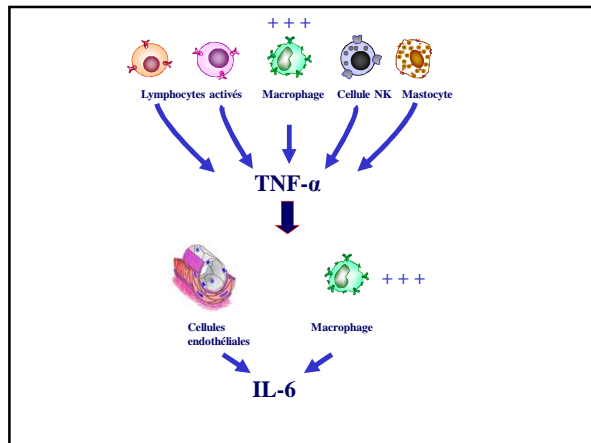
### Phagocytose et destruction intracellulaire des microbes



### Propriétés des sous-populations de lymphocytes T auxiliaires CD4+ Th1, Th2 et Th17





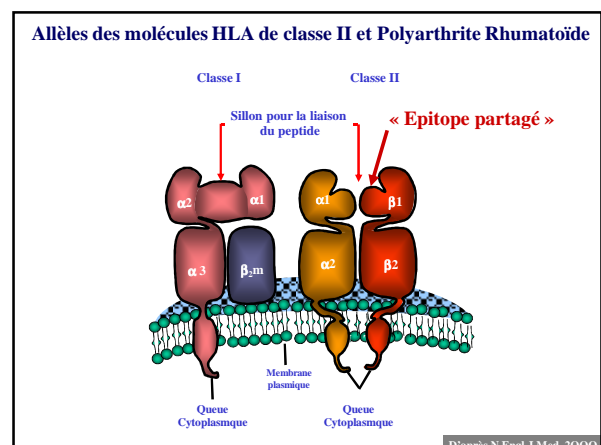


### MALADIES AUTOIMMUNES : Les Maladies de Système ("Connectivites")

- 1 - Généralités
- 2 - La Polyarthrite Rhumatoïde
  - 2.1 Description clinique
  - 2.2 La biologie
  - 2.3 L'anatomie pathologique
  - 2.4 Mécanismes pathogènes
  - 2.5 Mécanismes étiologiques

LA CONTRIBUTION DES FACTEURS GÉNÉTIQUES AUX MALADIES AUTOIMMUNES			
Maladie	Fréquence de la maladie dans la population (Prévalence) (%)	Augmentation du risque avec un proche affecté*	Augmentation du risque avec un jumeau identique affecté*
Polyarthrite Rhumatoïde	1	X 8	X 30
Diabète insulino-dépendant	0,4	X 15	X 85,5
Sclérose en plaque	0,1	X 20	X 260
Lupus érythémateux	0,1	X 20	X 240

\*L'accroissement de risque peut refléter à la fois des facteurs génétiques et des facteurs dus à l'environnement



## MALADIES AUTOIMMUNES : Les Maladies de Système ("Connectivites")

### 1 - Généralités

### 2 - La Polyarthrite Rhumatoïde

- 2.1 Description clinique
- 2.2 La biologie
- 2.3 L'anatomie pathologique
- 2.4 Mécanismes pathogènes
- 2.5 Mécanismes étiologiques
- 2.6 Les complications

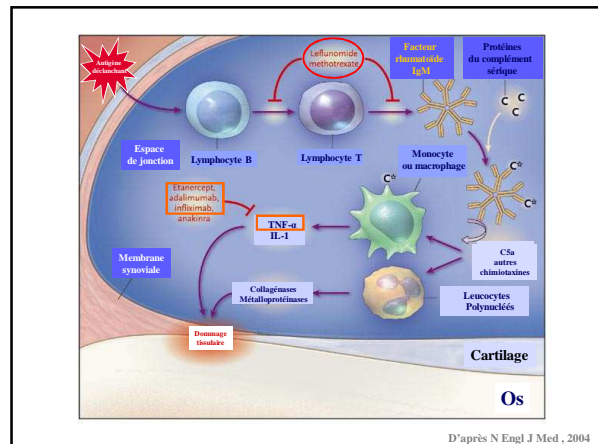
### 2.7 La prise en charge

#### 2.7.1 L'approche

#### 2.7.2 Les traitements médicamenteux

## MÉDICAMENTS ET MALADIES AUTOIMMUNES

Médicament	Maladies Autoimmunes
❖ Halothane (Anesthésique général)	Hépatite chronique active
❖ α-Méthyl Dopa (Antihypertenseur)	Anémie hémolytique
❖ D- Penicillamine (traitement de polyarthrite rhumatoïde)	Myasthénie Lupus érythémateux disséminé (LED) Glomérulonéphrite
❖ Hydralazine (antihypertenseur)	LED
❖ Procainamide (antiarythmique)	LED
❖ Minocycline (antibiotique donné pour l'acné)	Hépatite Autoimmune, LED
❖ Tryptophane (antidépresseur)	Syndrome semblable à la sclérodémie
❖ Erythropoïétine	Aplasie (érythrocytes)
❖ Etanercept (Embrél)	LED



## Anticorps Monoclonaux Utilisés en Clinique (hors Traitement de Cancers)

Nom	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indication clinique	Date d'utilisation clinique*
❖ Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT®3)	IgG2a murine	CD3	Modulation de l'interaction CD3-TCR	Rejet de greffe	Juin 1986
❖ Abciximab (Reopro®)	Fragment Fab IgG1 chimérique	Récepteur IIb/IIIa	Inhibition de l'aggrégation plaquettaire.	Maladie cardiovasculaire	Dec 1994
❖ Decilumab (Zenapax®)	IgG1 humanisé	CD25 (IL-2-R)	Inhibition du récepteur de l'IL-2	Rejet de greffe	Dec 1997
❖ Basiliximab (Simulect®)	IgG1 chimérique	CD25	Inhibition du récepteur de l'IL-2	Rejet de greffe	Mai 1998
❖ Palivizumab (Synagis®)	IgG1 humanisé	Protéine F	Inhibition du virus respiratoire syncytial	Infection virale	Juin 1998
❖ Infliximab (Remicade®)	IgG1 Chimérique	TNFα	Inhibition du TNFα	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn Psoriasis	Août 1998
❖ Adalimumab (Humira®)	IgG1 Humain	TNFα	Inhibition du TNFα	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn Psoriasis	Dec 2002
❖ Omalizumab (Xolair®)	IgG1 humanisé	IgE	Inhibition des IgE	Allergie	Mai 2003
❖ Efalizumab (Raptiva®)	IgG1 humanisé	CD11a	Inhibition de l'activation des cellules T	Psoriasis	Oct 2003 Retrait en Juin 2009

\* : Date d'approbation aux USA par la FDA.

**Centocor**

October 5, 2001

### IMPORTANT DRUG WARNING

Dear Healthcare Professional:

Centocor would like to inform you of important safety information for REMICADE® (infliximab), a biologic therapeutic product indicated for the treatment of **granulomatous infection**, Crohn's disease, ulcerative colitis, and other serious autoimmune diseases including rheumatoid arthritis, psoriasis, and pemphigus. Some of these infections have been fatal. Accordingly, Centocor has added a **Drug Warning** to the labeling for the product and the Warning and Adverse Reactions sections of the product labeling were revised on August 8, 2001.

The Drug Warning was added as a result of the occurrence of 54 cases of tuberculosis worldwide, during the period from August 24<sup>th</sup>, 1999, through June 30<sup>th</sup>, 2001. Many of the cases reported were disseminated or extrapulmonary at the time of clinical presentation. Of the 54 cases, 4 cases were reported to have died, although the primary cause of death was not always reported as TB. Most cases of TB were diagnosed within seven months of the initiation of REMICADE therapy and most reported the use of concomitant immunosuppressive medications. An international incidence associated with tumor necrosis factor (TNF) blockade, in contrast with the known effects of TNF on macrophage activation and granuloma formation. The first, approximately 170,000 patients have been treated worldwide with REMICADE.

Clinicians are advised to carefully review the revisions to the labeling for **ADJUNCT WARNING, WARNINGS, PRECAUTIONS, and ADVERSE REACTIONS** sections of the labeling, which are summarized below. A copy of the full prescribing information is also enclosed.

The Drug **WARNING** now contains the following information:

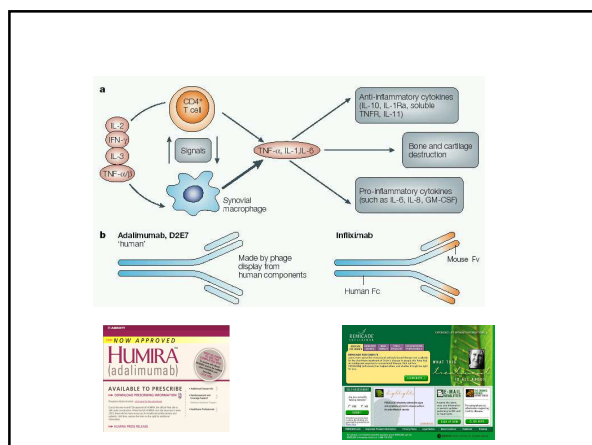
Tuberculosis (frequently disseminated or extrapulmonary at clinical presentation), invasive fungal infections, and other opportunistic infections, have been observed in patients receiving REMICADE. Some of these infections have been fatal (see **WARNINGS**).

Patients should be evaluated for latent tuberculosis infection with a tuberculin skin test.<sup>1</sup> Treatment of latent tuberculosis infection should be initiated prior to therapy with REMICADE.

Centocor, Inc. 900 (ask) 000130

Anticorps Monoclonaux Utilisés en Clinique (hors Traitement de Cancers)					
Nom	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indication clinique	Date d'utilisation clinique*
← Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT®3)	IgG2a murine	CD3	Modulation de l'interaction CD3-TCR	Rejet de greffe	Juin 1986
← Abciximab (Reopro®)	Fragment Fab IgG1 chimérique	Récepteur IIb/IIIa	Inhibition de l'aggrégation plaquettaire.	Maladie cardiovasculaire	Dec 1994
← Deciliximab (Zemmar®)	IgG1 humanisé	CD25 (IL-2-R)	Inhibition du récepteur de l'IL-2	Rejet de greffe	Dec 1997
← Basiliximab (Simlect®)	IgG1 chimérique	CD25	Inhibition du récepteur de l'IL-2	Rejet de greffe	Mai 1998
← Palivizumab (Synagis®)	IgG1 humanisé	Protéine F	Inhibition du virus respiratoire syncytial	Infection virale	Juin 1998
← Infliximab (Remicade®)	IgG1 Chimérique	TNFα	Inhibition du TNFα	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn Psoriasis	Avril 1998
← Adalimumab (Humira®)	IgG1 Humain	TNFα	Inhibition du TNFα	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn Psoriasis	Dec 2002
← Omalizumab (Xolair®)	IgG1 humanisé	IgE	Inhibition des IgE	Allergie	Mai 2003
← Efalizumab (Raptiva®)	IgG1 humanisé	CD11a	Inhibition de l'activation des cellules T	Psoriasis	Oct 2003 Retrait en Juin 2009

\* : Date d'approbation aux USA par la FDA.



Anticorps Monoclonaux Utilisés en Clinique (hors Traitement de Cancers) (2)					
Nom	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indication clinique	Date d'utilisation clinique*
← Ranibizumab (Lucentis™)	Fragment Fab de IgG1 humanisé	VEGF	Prévient l'interaction du VEGF avec son récepteur.	Dégénérescence maculaire liée à l'âge	Juin 2006
← Natalizumab (Tysabri™)	IgG4 humanisé	Intégrine α4	Prévient l'adhésion leucocytaire	Sclérose en plaque Maladie de Crohn	Juin 2006 Sept 2007
← Eculizumab (Soliris™)	IgG2 Humanisé	Protéine du complément C5	Prévient le clivage de C5 en C5a et C5b	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	Mars 2007
← Certolizumab pegol (Cimzia™)	Fragment Fab' humanisé et conjugué au PEG	TNFα	Inhibition du TNFα soluble et lié	Maladie de Crohn Polyarthrite Rhumatoïde	Avril 2008 Mai 2009
← Tocilizumab (RoActemra)	IgG1 humanisé	sIL-6R mIL-6R	Prévient l'interaction de l'IL-6 avec ses récepteurs solubles et membranaires	Polyarthrite Rhumatoïde	Janvier 2009 * *
← Ustekinumab (Stelara)	IgG1 humain	IL-12 IL-23	Prévient l'interaction de l'IL-12 et de l'IL-23 avec le récepteur IL-12Rβ1	Psoriasis	Janvier 2009 * *
← Golimumab (Simponi)	IgG1 humain	TNFα	Inhibition du TNFα	Polyarthrite Rhumatoïde Arthrite psoriasique Spondylarthrite	Avril 2009

\* : Date d'approbation aux USA par la Food and Drug Administration (FDA) ou \* \* par la commission européenne (EC)

**Enbrel etanercept**

February 15, 2002

**ENBREL Could Change Your Life**

- ENBREL is the first and only TNF inhibitor for RA that can be used alone (i.e., without the use of methotrexate).
- Helps control the pain and stiffness you feel today
- Inhibits joint damage that could affect your future

**News About ENBREL**

- Important News for JRA Patients Who Use ENBREL
- NEW APPROVAL: ENBREL® (etanercept) Is First Therapy Approved for Treatment of Psoriatic Arthritis
- Important information about product availability and the ENBREL Enrollment Program

**Quiz**

Test Your RA Knowledge

Rheumatoid arthritis is a complex disease. How well do you really understand it? Take this quiz to find out.

**Voices of experience**

Here what ENBREL users have to say about:

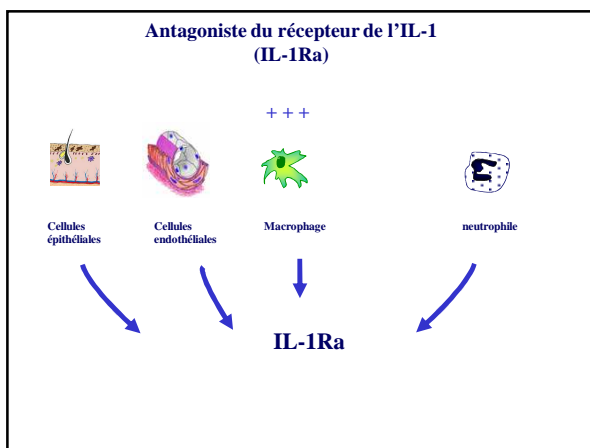
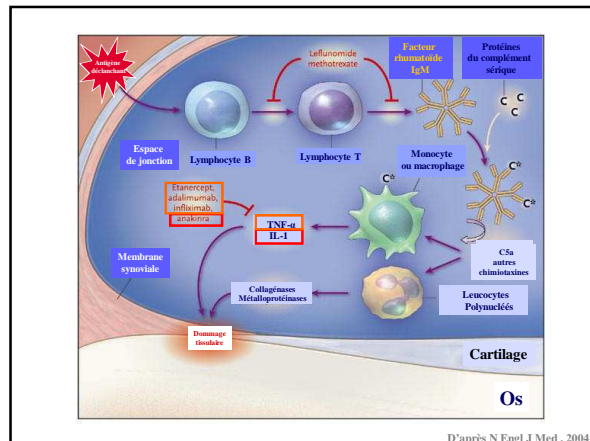
- Symptoms before and after treatment
- Their sense of independence
- The first injection
- Waiting to see results
- Feeling better about themselves

\* Your results may vary. In medical studies, ENBREL worked for about two out of three adults who used it.

MÉDICAMENTS ET MALADIES AUTOIMMUNES	
Médicament	Maladies Autoimmunes
♦ Halothane (Anesthésique général)	Hépatite chronique active
♦ α-Methyl Dopa (Antihypertenseur)	Anémie hémolytique
♦ D- Penicillamine (traitement de polyarthrite rhumatoïde)	Myasthénie Lupus érythémateux disséminé (LED) Glomérulonéphrite
♦ Hydralazine (antihypertenseur)	LED
♦ Procainamide (antiarythmique)	LED
♦ Minocycline (antibiotique donné pour l'acné)	Hépatite Autoimmune, LED
♦ Tryptophane (antidépresseur)	Syndrome semblable à la sclérodermie
♦ Erythroipétiine	Aplasie (érythrocytes)
♦ Etanercept (Embrel)	LED

### Science & Technology

...the drug has been shown to be effective in a phase 3 trial...  
**BATTLE LINES**  
 ...the drug has been shown to be effective in a phase 3 trial...  
**ABBOTT LABORATORIES**  
 ...the drug has been shown to be effective in a phase 3 trial...  
**ANGEN**  
 ...the drug has been shown to be effective in a phase 3 trial...  
**JOHNSON & JOHNSON**  
 ...the drug has been shown to be effective in a phase 3 trial...



**Kineret<sup>®</sup> (anakinra)**  
 A biologic alternative

To Patient Care

To Professional Channel

**Kineret<sup>®</sup> (anakinra)**  
 A biologic alternative

For a patient like yours, it is time for a different approach.

**Professional Info:**

- About Kineret<sup>®</sup>
  - Mechanism of Action
  - Pharmacokinetic Information
  - Efficacy
  - Safety
  - Dosage and Administration
  - How Supplied and Stored
  - Prescribing Information
- About IL-1
  - Professional Resources
  - Reimbursement
  - Important Product Safety Information
  - Glossary

**Mechanism of Action**

**Interleukin-1 (IL-1) and Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1Ra)**

It has been found that cytokines may play an important part in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA).<sup>1</sup> Production of cytokines is fully of the immune system response to inflammation.

Interleukin-1 (IL-1) is an inflammatory mediator that is produced in areas of inflammation. It binds to the IL-1 receptor type 1 (IL-1R1) which triggers the inflammatory response. The inflammation caused by RA triggers an increase in the production of cytokines, including IL-1, in the affected areas, which are characteristically located in the synovial tissue of the affected joint.<sup>2</sup> In some cases, the increase in IL-1 production is such that it overwhelms the development of IL-1Ra (see Figure 1).<sup>3</sup> Excessive levels of IL-1 in synovial tissue have been associated with greater erosion of bone and cartilage.<sup>4</sup> The goal of the **IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)** is to help provide a balance against the destructive effects of an overabundance of IL-1.<sup>5,6</sup>

**ORENCIA<sup>™</sup> (abatacept)**

FOR MODERATE TO SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS

For Patients | For Health Care Professionals

CALL 1-800-ORENCIA<sup>™</sup> NOW FOR INFORMATION ON ORENCIA

This site is intended for residents of the United States who are 18 years of age and older

**ABATACEPT (Orencia)**

Domaine extracellulaire de CTLA4

Domaines CH2 et CH3 du fragment Fc

**Orencia (abatacept)**

Could this time be a change to treatment?

Abatacept is different. Health-related quality of life. Orencia is different. Adding to your rheumatoid diet. Getting started with Orencia. Financial options.

**FIND OUT IF YOU COULD BE SAYING "I CAN"**

Are you in treatment with Orencia? Do you have any of the things you need to say "I CAN"? Orencia is different. It's a new way to help people with rheumatoid arthritis who haven't been helped enough by other RA treatments. If several things are still tough for you, it's time for a change in treatment. Learn more about Orencia.

**HOW ORENCIA IS DIFFERENT**

REAL PATIENT STORIES

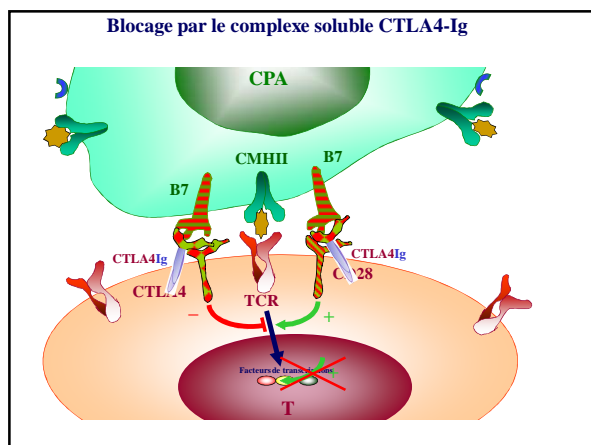
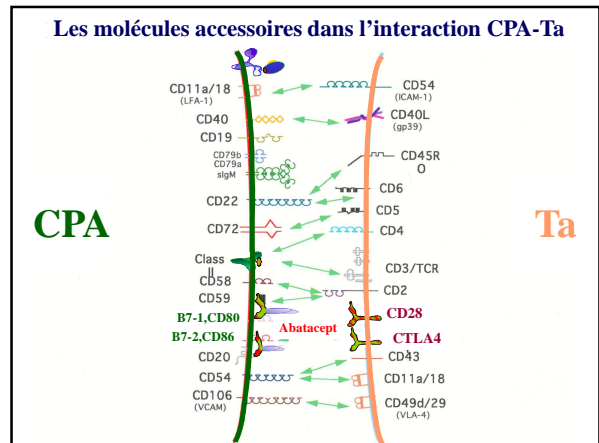
REQUEST YOUR INFORMATION PACKAGE

Sign up for your free materials.

LEARN MORE

SEE THEIR STORIES

Sign up



**Anticorps Monoclonaux Utilisés en Clinique pour le Traitement de Cancers**

Nom	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action*	Indication clinique**	Date d'utilisation clinique***
← Rituximab (Rituxan®) (Mabthera®)	IgG1 Chimérique	CD20	ADCC, CDC, induction directe de l'apoptose.	LNH	26 Nov. 1997
← Trastuzumab (Herceptin®)	IgG1 humanisé	HER2	Inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire médiées par HER2.	Cancer du sein métastatique	25 Nov. 1998
← Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)	IgG4 humanisé lié à la calicheamicine	CD33	Délivrance de la calicheamicine, inducteur de cassure des brins d'ADN et apoptose.	LAM	17 Mai 2000 Retrait 2010
← Alemtuzumab (Campath®)	IgG1 humanisé	CD52	ADCC, CDC.	LLC	1 <sup>er</sup> Juil 2001
← Tositumomab (Bexxar®)	IgG2 murin Conjugué à <sup>131</sup> I	CD20	Délivrance de radiation cytotoxique, ADCC, CDC, apoptose.	LNH résistant rituximab	2 Sept 2002
← Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)	IgG1 murin Conjugué à <sup>90</sup> Y et <sup>111</sup> In	CD20	Délivrance de radiation cytotoxique, ADCC, CDC, apoptose.	LNH résistant	27 Juin 2003
← Cetuximab (Erbitux®)	IgG1 chimérique	HER1 (EGFR)	Prévient l'interaction de l'EGF avec son récepteur	Cancer du colon métastatique	12 Fév 2004
← Bevacizumab (Avastin®)	IgG1 humanisé	VEGF	Prévient l'interaction du VEGF avec son récepteur	Cancer du colon métastatique	26 Fév 2004

\* : ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps ; CDC : cytotoxicité dépendante de complément.  
 \*\* : LNH : lymphome non-hodgkinien ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LLC : leucémie lymphoïde chronique.  
 \*\*\* : Date d'approbation aux USA par la FDA ou % par la commission européenne (EMA)

**Anticorps Monoclonaux Utilisés en Clinique (hors Traitement de Cancers) (2)**

Nom	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indication clinique	Date d'utilisation clinique*
← Ranibizumab (Lucentis™)	Fragment Fab de IgG1 humanisé	VEGF	Prévient l'interaction du VEGF avec son récepteur.	Dégénérescence maculaire liée à l'âge	Juin 2006
← Natalizumab (Tysabri™)	IgG4 humanisé	Intégrine α4	Prévient l'adhésion leucocytaire	Sclérose en plaque Maladie de Crohn	Juin 2006 Sept 2007
← Eculizumab (Soliris™)	IgG2 Humanisé	Protéine du complément C5	Prévient le clivage de C5 en C5a et C5b	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	Mars 2007
← Certolizumab pegol (Cimzia™)	Fragment Fab' humanisé et conjugué au PEG	TNFα	Inhibition du TNFα soluble et lié	Maladie de Crohn	Avril 2008
← Tocilizumab (RoActemra)	IgG1 humanisé	sIL-6R mIL-6R	Prévient l'interaction de l'IL-6 avec ses récepteurs solubles et membranaires	Polyarthrite Rhumatoïde	Janvier 2009**
← Ustekinumab (Stelara)	IgG1 humain	IL-12 IL-23	Prévient l'interaction de l'IL-12 et de l'IL-23 avec le récepteur IL-12Rβ1	Psoriasis	Janvier 2009**

\* : Date d'approbation aux USA par la Food and Drug Administration (FDA) ou \*\* par la commission européenne (EC)

Global Web Site Roche Worldwide Deutsch Site Map Contact + Text Size

Home About Roche Products Corporate Responsibility Research & Development Media Investors Careers

Products > RoACTEMRA (tocilizumab)

**RoACTEMRA (tocilizumab)**

RoACTEMRA (tocilizumab, known as ACTEMRA outside of the EU) is the first interleukin-6 (IL-6) receptor-inhibiting monoclonal antibody developed for the treatment of RA (rheumatoid arthritis) and is a novel approach to help tackle this debilitating disease. IL-6 has been identified as having a fundamental role in the inflammation process in RA.

RoACTEMRA, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe RA who have either responded inadequately to, or who were intolerant to, previous therapy with one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or tumour necrosis factor (TNF) antagonists. In these patients, RoACTEMRA can be given as monotherapy in cases of intolerance to methotrexate (MTX) or where continued treatment with MTX is inappropriate.

Explore our Portfolio

Products A-Z

Diseases

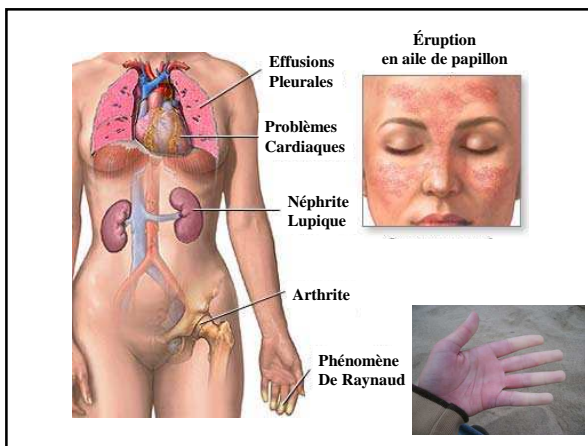
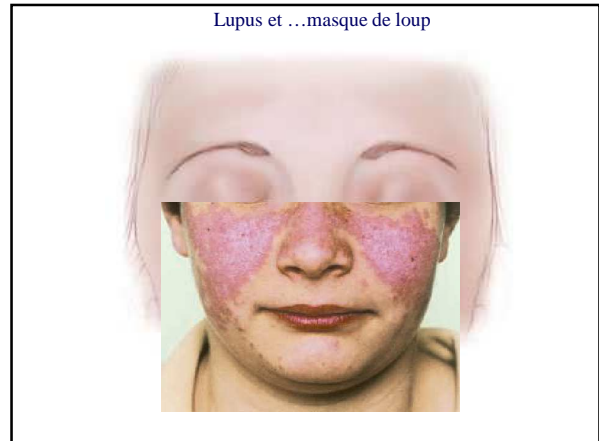
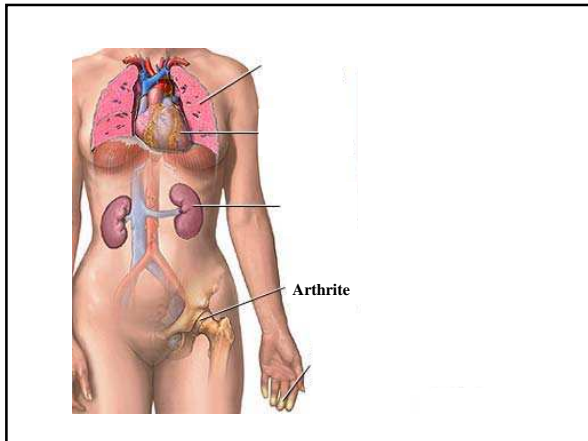
Products for Researchers

Solutions for Diagnostics

Related Links

More information on new packaging design





## 2.7 La prise en charge

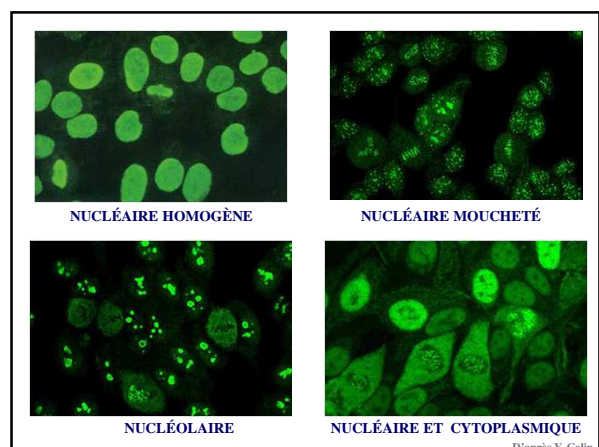
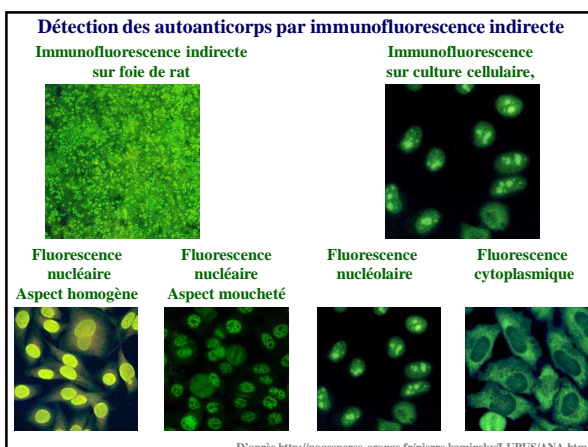
### 2.7.1 L'approche

### 2.7.2 Les traitements médicamenteux

## 3 - Le lupus érythémateux disséminé

### 3.1 Description clinique

### 3.2 La biologie



Résultats des examens biologiques chez les patients avec un <b>lupus érythémateux disséminé (LED)</b> non traité				
Tests immunologiques	%	Tests hématologiques	%	Autres tests
Anticorps-antinucléaires				CRP <b>bas</b>
Positifs dans	95%	Elevation du	60%	
Titre	élevé	taux de sédimentation		
Classe	IgG	des érythrocytes		
Anticorps anti-ADN natif (double brin)		<b>Leucopénie</b>	45%	
Positifs dans	70-85%	Test de Coombs direct		
Taux sérique IgG élevé	65%	Positif	40%	
Taux sérique C3/C4 <b>bas</b>	60%	Anticoagulant Lupus	10-20%	
Anticorps anti-plaquettes	60%			
Cryoglobulinémie	60%			
Anticorps anti-ENA*				
anti-Sm	30%			
anti-RNP (Ribonucléoprotéine)	35%			
anti-SS-A (Ro)	30%			
anti-SS-B (La)	15%			
Anticorps anti-phospholipides	30-40%			
Facteur rhumatoïde				
Positif dans	30%			
Titre	<b>bas</b>			
Dépôts IgG, C3 et C4 sur la peau normale (biopsie)	75%			

\* ENA : Extractible Nuclear Antigens ou Antigènes Nucléaires Solubles

Comparaison des paramètres biologiques entre la <b>Polyarthrite Rhumatoïde (PR)</b> et le <b>Lupus Érythémateux Disséminé (LED)</b> (dans leurs phases actives)		
	PR	LED
Facteur rhumatoïde		
Positif dans	70% des cas	30% des cas
Titre	<b>élevé</b>	<b>bas</b>
Anticorps antinucléaires		
Positifs dans	40% des cas	95% des cas
Titre	<b>bas</b>	<b>élevé</b>
Classe	IgM	IgG
Anticorps anti-ADN natif (double brin)		
Positifs dans	< 10% des cas	70-85% des cas
Anticorps anti-peptides citrullinés (Anticorps anti-flaggrine)	50 à 60 % des cas	~5% des cas
Taux C3 C4	normal ou élevé	bas ou normal
CRP	<b>élevée</b>	souvent normale
Taux sérique IgG	souvent normal	souvent élevé

Diagnostic différentiel entre la <b>Polyarthrite rhumatoïde (PR)</b> et le <b>lupus érythémateux disséminé (LED)</b>		
	PR	LED
Fièvre, amaigrissement	<b>NON</b>	<b>OUI</b>
Élévation CRP	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
Anticorps anti ADN natif (double brin)	<b>NON</b>	<b>OUI</b>
Anticorps anti-Sm	<b>NON</b>	<b>OUI</b>
Anticorps anti-flaggrine	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
Diminution CH50, C3, C4	<b>NON</b>	<b>OUI</b>
VS		
Anticorps antinucléaires	<b>NON DISCRIMINANTS</b>	
Facteurs rhumatoïdes		

D'après Immunopathologie et Réactions Inflammatoires,  
B.WEILL, F. BATTEUX, 2003

	Lupus Erythémateux Disséminé ou Lupus Erythémateux Systémique	Lupus induit par les médicaments
Fréquence	90%	10%
Répartition Femmes/Hommes	9/1	1/1
Anticorps antinucléaires	95% des cas	Près de 100% des cas
Anticorps anti-ADN natif	70-85% des cas	Souvent négatifs
Anticorps anti-histones	~70% des cas	95% des cas
Clinique	Evolue par poussées	Arthralgies, fatigue, myalgies, érythème rash, péricardite, pleurésie...La reprise du médicament fait réapparaître les symptômes
Traitement	AINS, corticoïdes, Immunosuppresseurs, Anti-TNFα, ...	Arrêt du médicament

## 2.7 La prise en charge

### 2.7.1 L'approche

### 2.7.2 Les traitements médicamenteux

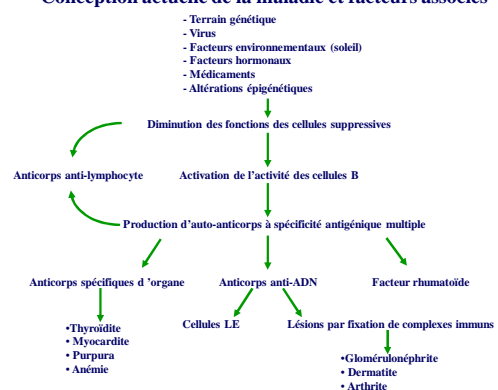
## 3 - Le lupus érythémateux disséminé

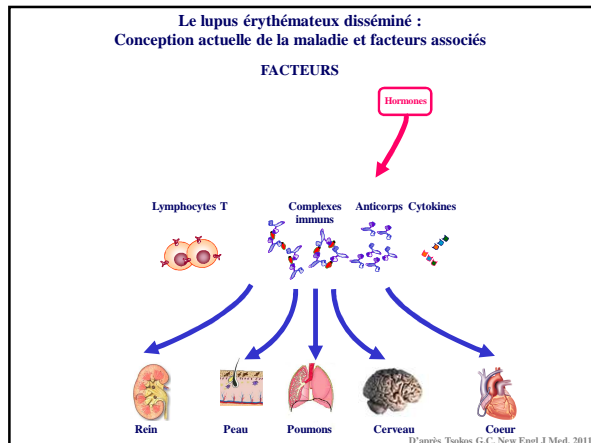
### 3.1 Description clinique

### 3.2 La biologie

### 3.3 Mécanismes étiologiques: Facteurs épidémiologiques, génétiques et épigénétiques

## Le lupus érythémateux disséminé : Conception actuelle de la maladie et facteurs associés

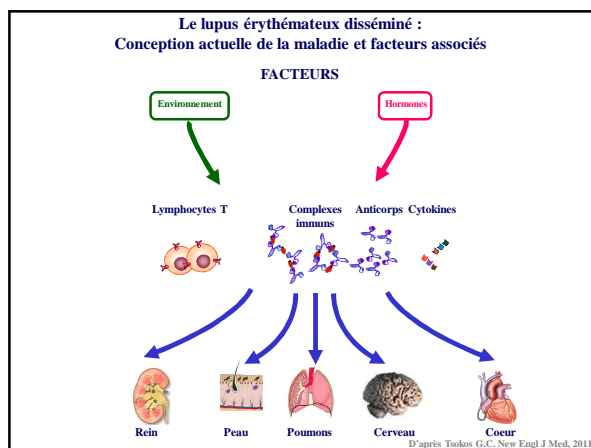




#### AUTO-IMMUNITE ET HORMONES

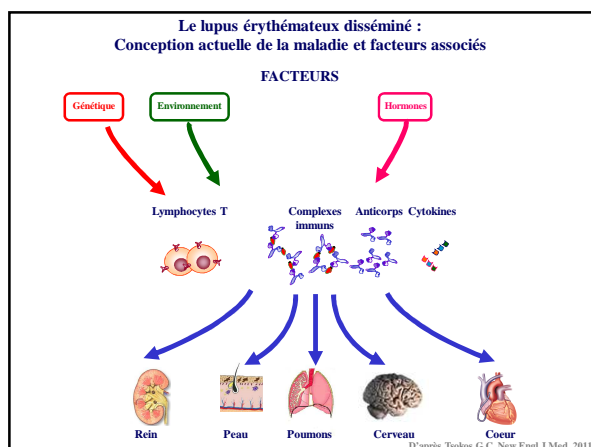
##### Répartition Femmes/Hommes dans les maladies auto-immunes :

Maladie	Répartition Femmes/Hommes
♦ Thyroïdite d'Hashimoto	25 - 50 : 1
♦ Maladie de Basedow (Thyrotoxicose)	4 - 8 : 1
♦ <b>Lupus érythémateux disséminé</b>	<b>9 : 1</b>
♦ Polyarthrite rhumatoïde	2 - 4 : 1
♦ Diabète type 1	5 - 1 : 1
♦ Myasthénie	2 : 1
♦ Syndrome de Sjögren	9 : 1



#### MÉDICAMENTS ET MALADIES AUTOIMMUNES

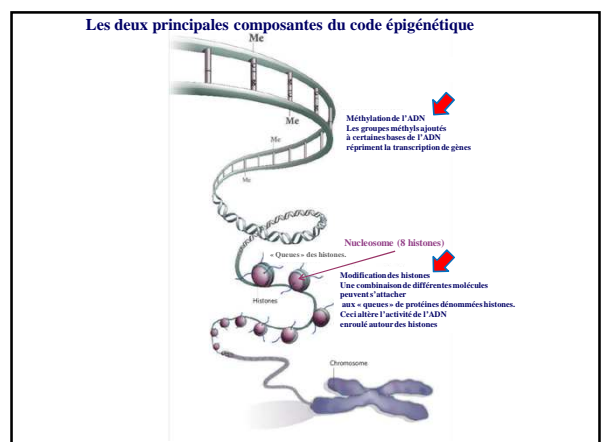
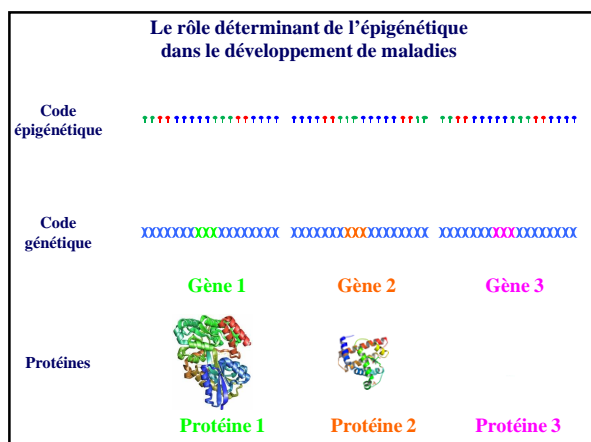
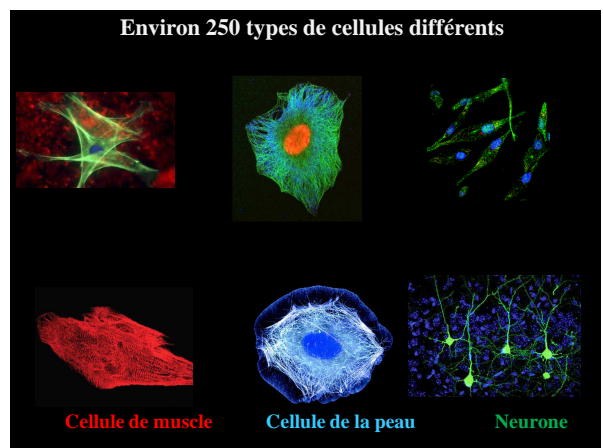
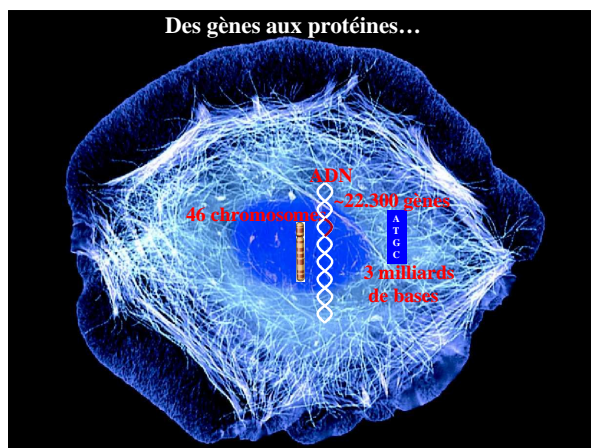
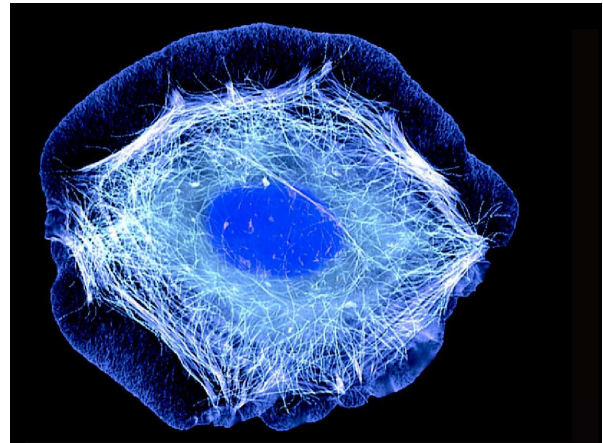
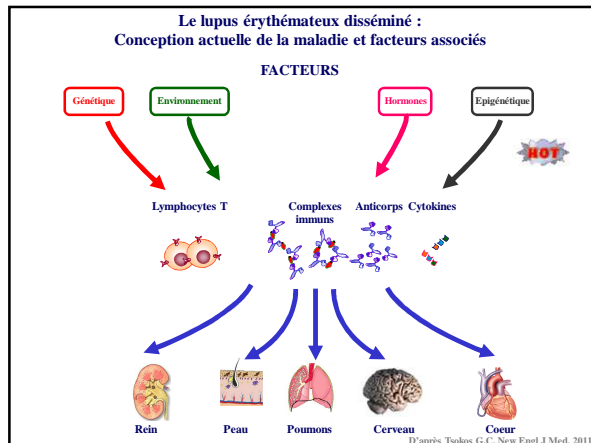
Médicament	Maladie Autoimmunes
♦ Phénytoïne (anticonvulsivant)	LED
♦ Carbamazépine (anticonvulsivant)	LED
♦ Oxcarbazépine (anticonvulsivant)	LED
♦ Hydantoïnes (anticonvulsivants)	LED
♦ D- Penicillamine (traitement de polyarthrite rhumatoïde (PA))	Myasthénie Lupus érythémateux disséminé (LED) Glomérulonéphrite
♦ Hydralazine (antihypertenseur) <i>risque élevé</i>	LED
♦ Procainamide (antiarythmique) <i>risque élevé</i>	LED
♦ Quinidine (antiarythmique)	LED
♦ Propafénone (antiarythmique)	LED
♦ Minocycline (antibiotique donné pour l'acné)	LED
♦ Isoniazide (antituberculeux)	Hépatite Autoimmune, LED
♦ Pyrazinamide (antituberculeux)	LED
♦ Chlorpromazine (antipsychotique)	LED
♦ Etanercept (Embril) (traitement de PA)	LED



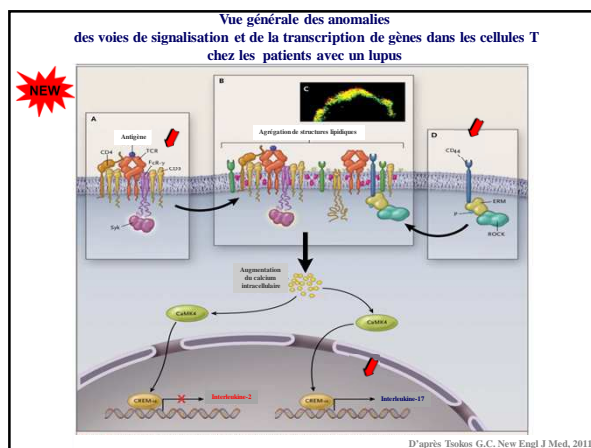
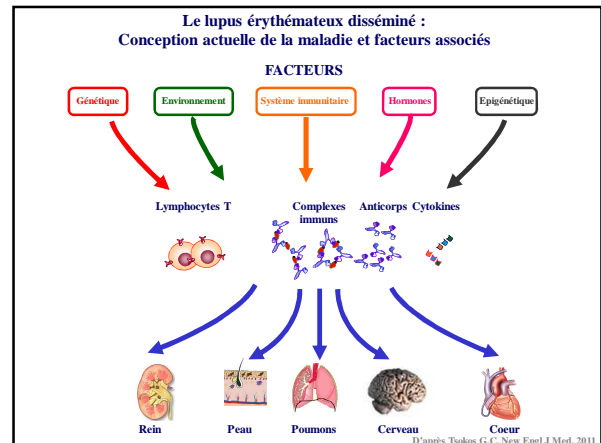
#### LA CONTRIBUTION DES FACTEURS GÉNÉTIQUES AUX MALADIES AUTOIMMUNES

Maladie	Fréquence de la maladie dans la population (Prévalence) (%)	Augmentation du risque avec un proche affecté*	Augmentation du risque avec un jumeau identique affecté*
Polyarthrite Rhumatoïde	1	X 8	X 30
Diabète insulino-dépendant	0,4	X 15	X 85,5
Sclérose en plaque	0,1	X 20	X 260
<b>Lupus érythémateux</b>	<b>0,1</b>	<b>X 20</b>	<b>X 240</b>

\*L'accroissement de risque peut refléter à la fois des facteurs génétiques et des facteurs dus à l'environnement



Epigenetic codes are much more subject to environmental influences than the DNA sequence. "This could explain how lifestyle and toxic chemicals affect susceptibility to diseases," says Vardhman Rakyan, a researcher at the Sanger Institute. "Up to 70% of the contribution to a particular disease can be non-genetic." Indeed, one key finding of Esteller and



## 2.7 La prise en charge

### 2.7.1 L'approche

### 2.7.2 Les traitements médicamenteux

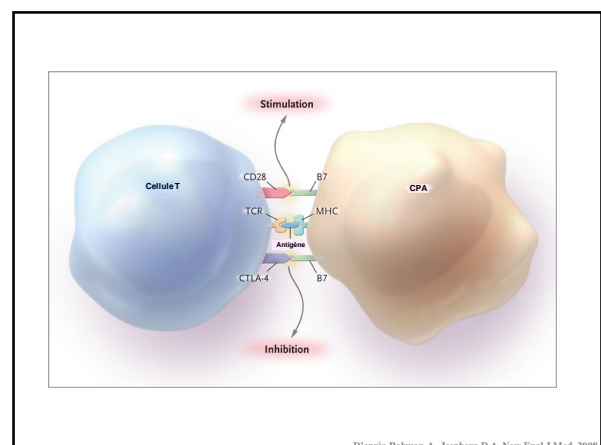
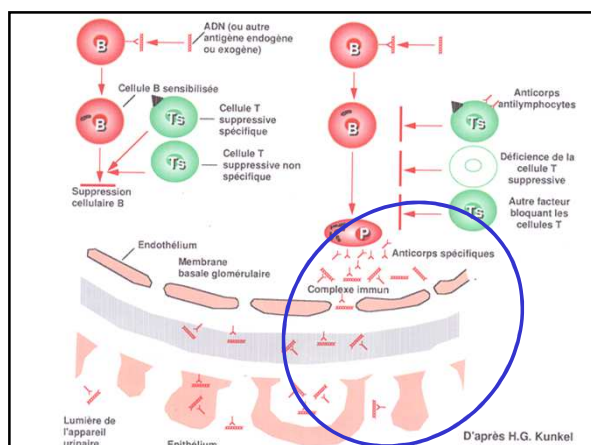
## 3 - Le lupus érythémateux disséminé

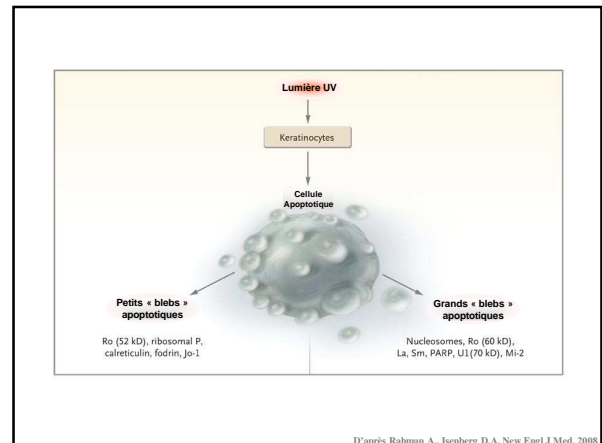
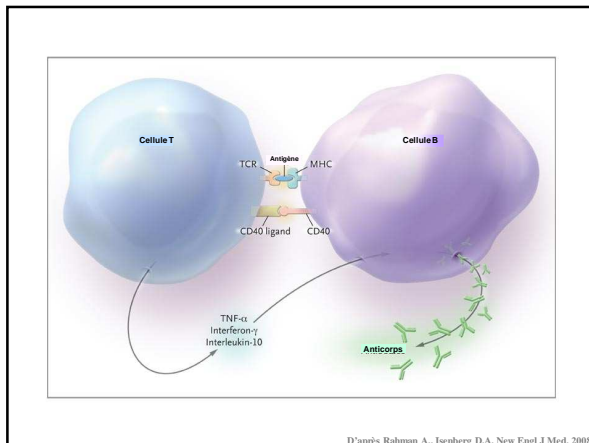
### 3.1 Description clinique

### 3.2 La biologie

### 3.3 Mécanismes étiologiques: Facteurs épidémiologiques génétiques et épigénétiques

### 3.4 Mécanismes pathogènes: Les autoanticorps





## 2.7 La prise en charge

### 2.7.1 L'approche

### 2.7.2 Les traitements médicamenteux

## 3 - Le lupus érythémateux disséminé

### 3.1 Description clinique

### 3.2 La biologie

### 3.3 Mécanismes étiologiques: Facteurs épidémiologiques génétiques et épigénétiques

### 3.4 Mécanismes pathogènes: Les autoanticorps

### 3.5 La prise en charge

## 2.7 La prise en charge

### 2.7.1 L'approche

### 2.7.2 Les traitements médicamenteux

## 3 - Le lupus érythémateux disséminé

### 3.1 Description clinique

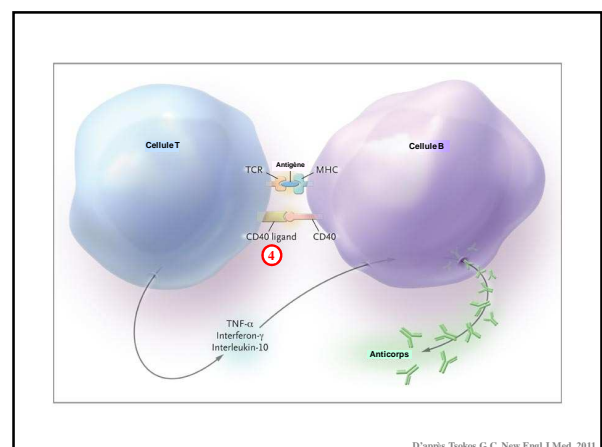
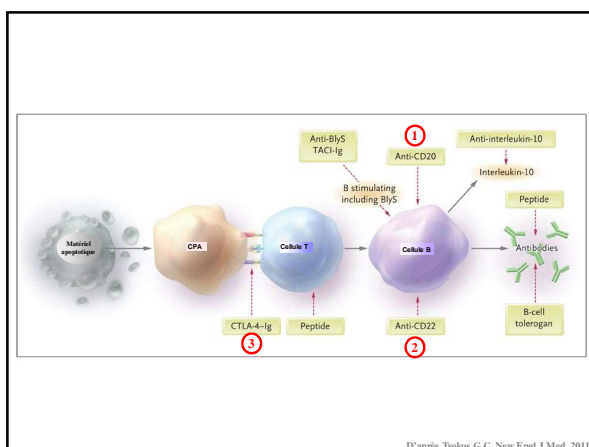
### 3.2 La biologie

### 3.3 Mécanismes étiologiques: Facteurs épidémiologiques, génétiques et épigénétiques

### 3.4 Mécanismes pathogènes: Les autoanticorps

### 3.5 La prise en charge

### 3.6 Avancées des connaissances et nouveaux traitements ciblés







« L'art ne rend pas le visible: il rend visible »



**Paul Klee**  
1879-1940



**Chant d'amour à la nouvelle lune**  
1939

**Phénomène de Raynaud**



**Sclérodermie**



La gangrène due à une vasculopathie oblitérante est une des manifestations vasculaires les plus fréquentes de la sclérodermie.

### Sclérodermie avec calcinose sous cutanée Syndrome de Thibierge-Weissenbach



#### 4 - Autres Maladies de Système

- 4.1 La sclérodermie
- 4.2 La périartérite noueuse
- 4.3 La dermatomyosite
- 4.4 Le syndrome sec : syndrome de Gougerot-Sjögren

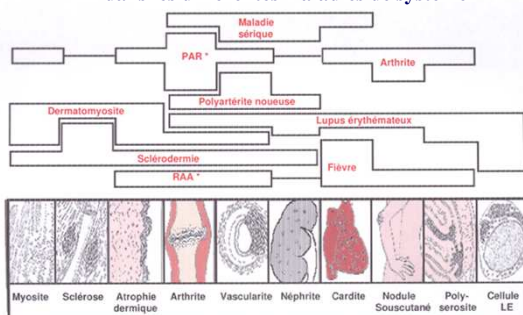
#### Répartition Femmes/Hommes dans les maladies auto-immunes :

Maladie	Répartition Femmes/Hommes
◊ Thyroïdite d'Hashimoto	25 - 50 : 1
◊ Maladie de Basedow (Thyrotoxicose)	4 - 8 : 1
◊ Lupus érythémateux disséminé	9 : 1
◊ Polyarthrite rhumatoïde	2 - 4 : 1
◊ Diabète type 1	5 - 1 : 1
◊ Myasthénie	2 : 1
◊ Syndrome de Sjögren	9 : 1

#### 4 - Autres Maladies de Système

- 4.1 La sclérodermie
- 4.2 La périartérite noueuse
- 4.3 La dermatomyosite
- 4.4 Le syndrome sec : syndrome de Gougerot-Sjögren
- 4.5 Le chevauchement des signes cliniques dans les différentes maladies de système

#### Le chevauchement des signes cliniques dans les différentes maladies de système



\* RAA : Rhumatisme articulaire aigu (maladie de Bouillaud)  
déclenché par infection streptococcique  $\beta$  hémolytique du groupe A

\* PAR : Polyarthrite rhumatoïde

D'après Stewart Sell