

Ac: Anticorps

Ag: Antigène.

AINS: Anti- inflammatoires non stéroïdiens.

ANCA : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Anti-CCP: Anticorps antipeptides cycliques citrullinés.

APRIL : A proliferation inducing ligand

APS: Antipaludéens de synthèse

BAAF-R: B-cell activating factor Receptor

BAFF: B-cell activating factor

BCMA: B cell maturation antigen

BCR : B cells receptor

BGSA: Biopsie des glandes salivaires accessoires

BLYs: B lymphocyte stimulator

CD : Cluster de différenciation

CHU: Centre hospitalier universitaire

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA: Cellule présentatrice d'antigène

CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4

DAMPs : Damage-associated molecular patterns

DC: Dendritic cell

ERG : Electrorétinogramme

Hb : Hémoglobine

HLA: Human Leucocyte Antigen

HQC : Hydroxychloroquine

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

LB : Lymphocyte B

LED: Lupus érythémateux disséminé

LT : Lymphocyte T

MAI: Maladie auto-immune

MTX: Méthotrexate

NK : Natural Killer

PAD: Peptidyl-arginine désaminase

PAI : Pathologie auto-immune

PAMPS: Pathogen –associated molecular patterns

PB : Polynucléaire basophile

PE : Polynucléaire éosinophile

PN: Polynucléaire neutrophile

PR: Polyarthrite rhumatoïde.

PRR: Pattern Recognition Receptors

SAM: Syndrome auto-immun multiple

SGS: Syndrome de Gougerot-Sjögren

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TACI: Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor

TCR: T cell receptor

Th: T helper

TLR: Toll like- receptors

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

Treg: T régulateur

UV : Ultraviolet

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différenciation des populations T helper	7
Figure 2 : Interaction entre le LB et LT	7
Figure 3 : Activation du LB indépendante du LT.....	8
Figure 4 : Déséquilibre de la balance Th1/Th2 au cours du stress.....	12
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe	30
Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge au moment du diagnostic des SAM.	31
Figure 7 : Répartition des SAM selon le délai au diagnostic	34
Figure 8 : Répartition des MAI constitutives des SAM	35
Figure 9 : Répartition des SAM selon la classification d'Humbert et Dupond .	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : MAI et auto-anticorps correspondants.....	14
Tableau II : Classification d'Humbert et Dupond du SAM.....	17
Tableau III : Différentes MAI isolées retrouvées	26
Tableau IV : Différentes associations de 2 MAI retrouvées	27
Tableau V : MAI constitutives des observations avec 2 MAI.....	28
Tableau VI : Répartition des SAM	29
Tableau VII : Répartition des SAM selon la profession	31
Tableau VIII : Répartition des SAM selon le lieu de résidence.....	32
Tableau IX : Répartition des patients selon l'existence de MAI chez les parents du premier degré	32.....
Tableau X : Répartition des patients selon la circonstance de découverte du SAM.	33
Tableau XI : Répartition des patients selon le facteur déclenchant.....	34
Tableau XII : Répartition des SAM selon le bilan biologique	36.....
Tableau XIII : Répartition des SAM selon le bilan hormonal	37
Tableau XIV: Répartition des SAM selon les résultats des radiographies	37
Tableau XV : Répartition des SAM selon les résultats des BGSA	38
Tableau XVI : Répartition des patients selon les comorbidités.....	39
Tableau XVII : Répartition des patients selon la prise en charge thérapeutique	40

Tableau XVIII : Répartition des patients selon les modalités évolutives sous traitement de fond.	41
Tableau XIX : Quelques données épidémiologiques des SAM	43

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
RAPPELS	4
I-SYSTEME IMMUNITAIRE	5
1-Immunité innée	5
2-Immunité adaptative.....	6
3-Tolérance immunitaire	9
4-Mécanismes de l’auto-immunité	10
II-DIAGNOSTIC DES MALADIES AUTO-IMMUNES	15
1-DIAGNOSTIC POSITIF	15
2-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	17
3-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	17
III-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	18
1-Moyens non pharmacologiques	18
2-Moyens pharmacologiques.....	18
2-1Le traitement symptomatique	18
2-2Le traitement de fond	18
2-3Le traitement local	20
3-Moyens physiques.....	20
4-Moyens chirurgicaux	21
TRAVAIL PERSONNEL	22
1-Type et période d’étude.....	23
2-Cadre d’étude.....	23
3-Population d’étude	23
4-Critères d’inclusion.....	23
5-Critères de non inclusion.....	23
6-Les données analysées	23
7-Traitement et analyse des données	24
8-Aspects éthiques	24

RESULTATS	25
1-Données épidémiologiques	26
2-Données diagnostiques.....	33
3-Données thérapeutiques	40
4-Modalités évolutives sous traitement de fond.....	41
DISCUSSION	42
1-Données épidémiologiques	43
2-Données diagnostiques.....	46
3-Données thérapeutiques	47
CONCLUSION	48
RECOMMANDATIONS	51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53

INTRODUCTION

Le syndrome auto-immun multiple (SAM) est défini par la présence simultanée ou successive chez un même patient d'au moins 3 maladies auto-immunes (MAI) autonomes. Il s'agit d'un concept individualisé pour la première fois par Humbert et Dupont en 1988 [1]. Depuis lors il a fait l'objet de multiples études qui montrent qu'il s'agit d'une entité maintenant bien établie à l'instar des polyendocrinopathies auto-immunes décrit en 1980 par Neufeld [2]. Quelles soient leurs expressions, les maladies auto-immunes (MAI) traduisent une rupture de la tolérance aux structures du soi (auto-antigènes). Si l'auto-antigène se trouve dans un seul tissu on parle de MAI spécifiques d'organes, si l'auto-antigène se trouve dans plusieurs tissus on parle MAI non spécifiques d'organes ou connectivites [3]

Le SAM est une entité rare voire exceptionnelle rapportée essentiellement dans la littérature occidentale [1, 4, 5], en Afrique elle est rapportée surtout au Maghreb [6, 7, 8, 9], en Afrique subsaharienne quelques études ont été rapporté dans la littérature [10, 11]. La rareté de cette affection pourrait traduire sa méconnaissance puisque certaines MAI spécifiques d'organes : thyroïdites auto-immunes [12], maladie de Biermer [13,14] et non spécifiques d'organes: la polyarthrite rhumatoïde (PR) [15, 42, 43], le lupus érythémateux disséminé (LED) [16, 47], la polymyosite [17], la sclérodermie systémique [18] sont d'incidence croissante. Associée à l'insuffisance de couverture médicale notamment dans les pays en voie de développement dont le nôtre, font que le diagnostic est tardif, reconnu au stade de manifestations cutané-articulaires sévères et de viscérites. Le caractère associé de ces MAI dans le SAM accentue les difficultés diagnostiques

Au plan physiopathologique le SAM comme toute pathologie auto-immune (PAI) est d'origine inconnue toutefois on lui reconnaît un caractère multifactoriel : génétique attesté par son association à l'haplotype A1B8DR3 [19] et épigénétique (infectieux, endocrinien, métabolique, physique, chimique,

et psychologique). Au plan pronostic le caractère associé de cette entité grève le pronostic fonctionnel et vital. Sa prise en charge à l'instar des MAI notamment des connectivites la prise en charge repose sur 4 volets essentiels non pharmacologique, pharmacologique, physique voire chirurgicaux et nécessite souvent une intensification thérapeutique avec les traitements de fond classiques voire avec des traitements innovants.

Afin de mieux comprendre cette entité dans un but d'optimiser sa prise en charge nous nous proposons dans ce travail d'étudier les caractéristiques épidémiologique, diagnostique et thérapeutique des SAM dans le service de Rhumatologie de l'hôpital Aristide le Dantec.

RAPPELS

I- SYSTEME IMMUNITAIRE

Le rôle du système immunitaire est de protéger l'organisme en luttant contre les agressions d'origine exogène : les allo-antigènes. Dans les PAI le système immunitaire se retourne contre les constituants du soi. Les mécanismes de cette rupture de tolérance sont d'origine multifactorielle, génétique et épigénétique. L'expression de cette auto-immunité est la survenue de MAI spécifiques et non spécifiques d'organes pouvant s'associer comme dans le SAM. Le système immunitaire est composé de l'immunité dite innée non spécifique et l'immunité adaptative ou spécifique.

1- Immunité innée

C'est l'ensemble des mécanismes de défense présents dès la naissance et génétiquement hérités. Il s'agit de la première ligne de défense, immédiate contre les pathogènes sans apprentissage rapidement mobilisable et ne nécessitant pas d'adaptation aux pathogènes.

Elle repose sur des facteurs cellulaires et humoraux ; les facteurs cellulaires sont les polynucléaires neutrophiles (PN), basophiles (PB), éosinophiles (PE), les monocytes-macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques, les lymphocytes NK et gamma delta. Ces cellules se caractérisent par la présence d'une famille de récepteurs les « Toll-like receptor »TLR, qui a pour ligands les «pathogen-associated molecular patterns» PAMPs (structures exogènes) et les «damage-associated molecular patterns» DAMPs (structures endogènes). Quand ces cellules sont stimulées elles vont produire des facteurs humoraux ce qui va se traduire par l'augmentation des paramètres du syndrome inflammatoire biologique, ces facteurs sont multiples ; les facteurs du complément, les facteurs de la coagulation, les cytokines inflammatoires IL1, IL6, IL8, TNF α , INF gamma, facteurs fibrinolytiques, radicaux libres.

En cas de MAI il y'a une hyperréactivité de l'immunité innée pouvant porter sur le PN, il s'agit du phénomène de Nétose rencontré au cours du lupus et la production des anticorps anticytoplasmes des PN (ANCA) dans les vascularites. [20]

2- Immunité adaptative

C'est l'ensemble de mécanismes acquis spécifiquement face aux micro-organismes pathogènes. Elle repose sur des facteurs cellulaires et humoraux. Les facteurs cellulaires sont les lymphocytes qui sont divisés en 2 sous-groupes : les dérivés du thymus les lymphocytes T (LT) et les dérivés de la moelle osseuse les lymphocytes B (LB).

Elle est initiée par la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) professionnelles qui sont les cellules dendritiques (CD), le macrophage et le lymphocyte B aux lymphocytes TCD8 lorsque l'antigène est présenté par les molécules HLA de classe I et aux lymphocytes TCD4 lorsque l'antigène est présenté par les molécules HLA de classe II. Le lymphocyte T va reconnaître l'antigène présenté par la CPA grâce à son récepteur T cell receptor (TCR), cette liaison (TCR-peptide antigénique- CMH) constitue le premier signal, suivi d'un second signal donné par les liaisons entre molécules de costimulation, en particulier CD80 et CD86 exprimées par les CD matures et la molécule CD28 exprimée par le LT va induire l'activation du LT [3]. En fonction de l'environnement cytokinique le LT va se différencier en Th1, Th2, Th17 ou Treg

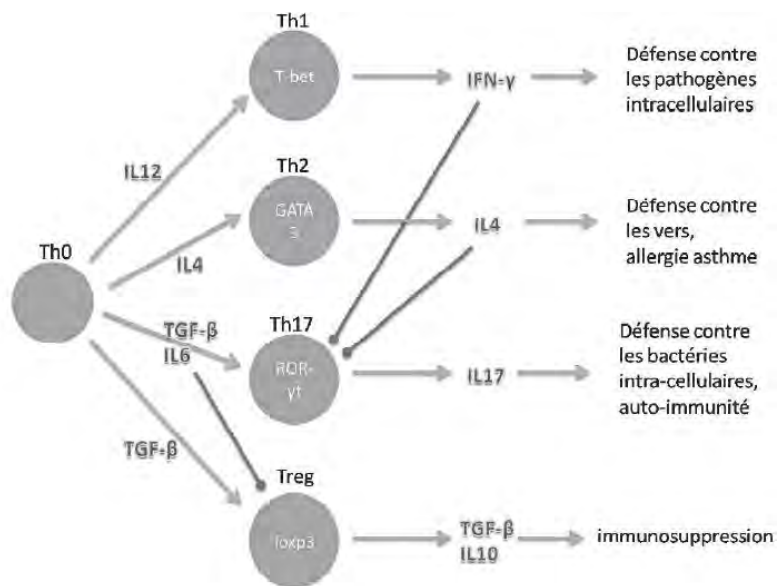


Figure 1 : Différenciation des populations T helper

Le lymphocyte B est caractérisé par la présence d'un récepteur membranaire, le BCR (B cell receptor), qui est une immunoglobuline (Ig) de surface. On lui attribue 3 fonctions essentielles : la production d'anticorps, la présentation de l'antigène, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Le LB peut être activé de deux manières :

- ✓ Activation dépendante du LT dans ce cas il se comporte en CPA.

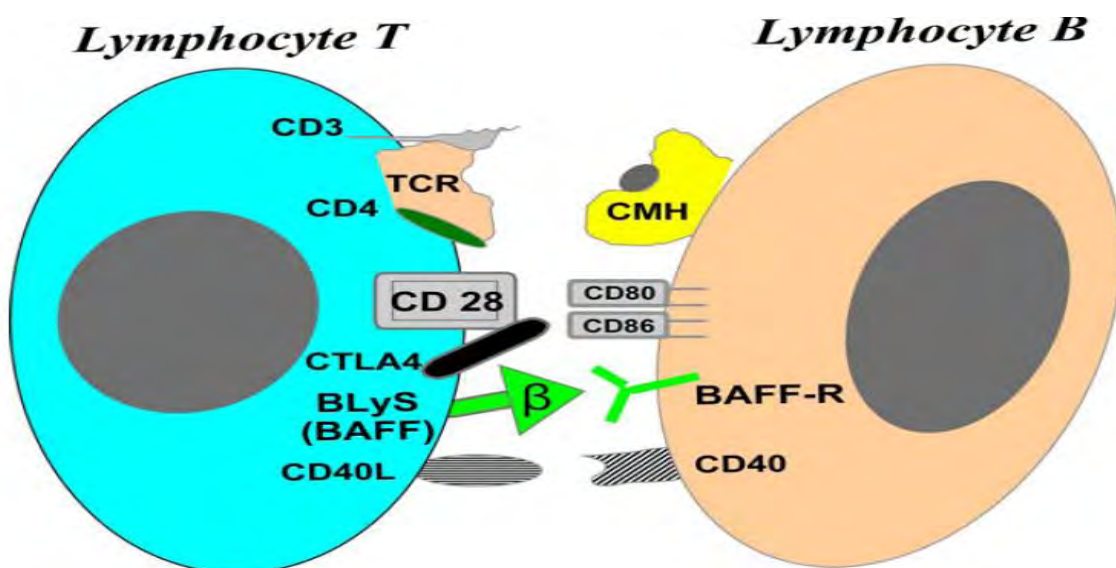


Figure 2. Interaction entre le LB et LT.

Le LB peut jouer le rôle de CPA de l'antigène au LT, il utilise comme les cellules dendritiques, les molécules de costimulation CD80 et CD86 qui se lie à CD28, cette liaison étant inhibée par CTLA4. De plus, il exprime fortement CD40 qui après contact avec CD40 ligand sur le LT va favoriser le «switch».

✓ Activation indépendante du LT.

Le système BAFF/APRIL (BAFF pour B-cell activity factor of the TNF family appelé aussi BLyS ou B lymphocyte stimulator et APRIL pour A proliferation inducing ligand) sont deux cytokines de la famille du TNF exprimés par les monocytes, macrophages, les cellules dendritiques et d'autres cellules (neutrophiles, synoviocytes, astrocytes et fibroblastes). Ces ligands peuvent se fixer sur 3 récepteurs membranaires des LB ; le récepteur de BAFF (BR3), TACI (Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) et BCMA (B cell maturation antigen). Les fonctions de ces récepteurs sont différentes, le récepteur de BAFF (BAFF-R) influence la différenciation et la survie des LB. TACI est un récepteur inhibiteur des LB. [21]

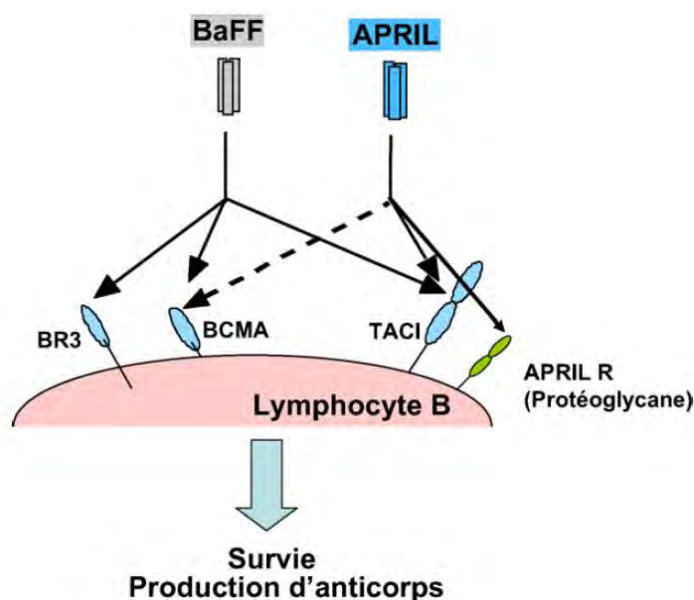


Figure 3 : Activation du LB indépendante du LT

3-Tolérance immunitaire

La tolérance immunitaire est définie comme l'état physiologique acquis où le système immunitaire ne réagit pas de façon agressive contre les composants de l'organisme dans lequel il s'est développé.

a) Tolérance des cellules T

➤ Dans thymus :

Durant la vie fœtale, les précurseurs des LT quittent la moelle osseuse pour le thymus où ils vont apprendre à reconnaître les Ag appartenant à l'individu (le soi = auto-Ag)

Durant ce transit, le LT acquiert un récepteur = TCR. Les cellules dendritiques du stroma thymique présentent les auto-Ag aux LT, en règle toutes les protéines du soi sont présentées aux LT et « l'organisme doit être tolérant à tout ce que le LT voit dans le thymus »

Si il y'a faible affinité du LT par rapport aux auto-Ag, le LT est considéré comme normal, donc conservé et gagne les organes lymphoïdes périphériques (c'est la sélection positive). Si il y'a forte réactivité du LT par rapport aux auto-Ag le LT est considéré comme dangereux pour l'organisme et est éliminé (c'est la sélection négative) qui se fait soit par apoptose ou par anergie. [22]

➤ A la périphérie

Tous les LT auto-réactifs ne seront pas éliminés au niveau du thymus et certains rejoindront la périphérie, où il existe des mécanismes de tolérance passive tels que l'ignorance, l'induction d'apoptose ou d'anergie et des mécanismes actifs réalisés par les lymphocytes T régulateurs CD4⁺ Foxp3⁺. [3]

b) Tolérance des cellules B

➤ Dans la moelle osseuse

Cette étape conduit au développement de LB matures naïfs, ayant chacun un récepteur de membrane BCR (B cell receptor) fonctionnel dont la spécificité est unique. Seuls les lymphocytes B qui ont un récepteur fonctionnel reçoivent des signaux de survie (sélection positive), les LB ayant une réactivité contre les antigènes du soi sont éliminés par sélection négative. Quatre mécanismes sont impliqués dans l'acquisition de la tolérance centrale des lymphocytes B : la réédition des récepteurs pour l'antigène, la délétion clonale, l'anergie et l'ignorance clonale.

➤ A la périphérie

La tolérance périphérique peut avoir lieu à deux niveaux : dans la rate au stade des LB transitionnels et dans les centres germinatifs lors de l'activation des LB folliculaires. Les LB transitionnels migrent de la moelle osseuse vers la rate où l'affinité de leur BCR est testée vis-à-vis des antigènes du soi. Les LB ayant un BCR d'affinité faible pour le soi poursuivent leur développement en migrant dans un follicule primaire. Les cellules B ayant un BCR d'affinité forte pour le soi en périphérie sont éliminées. La première phase de cette sélection consiste en l'exclusion folliculaire des LB. Dans les zones extra-folliculaires, les LB auto-réactifs subissent alors soit une paralysie fonctionnelle par anergie soit une élimination par délétion clonale.

4- Mécanismes de l'auto-immunité

Les MAI sont des affections multifactorielles, relevant des facteurs de risque génétiques et épigénétiques c'est-à-dire environnementaux pouvant être infectieux, immunologique, endocrinien, psychologique, chimique et physiques agissant de concert.

→ **Facteurs génétiques**

Parmi les différents facteurs de risque de développer une MAI, la susceptibilité génétique est de loin le plus important pour la majorité des MAI. L'importance des facteurs génétiques a été suspectée de longue date à la suite de la constatation de formes familiales dans de nombreuses MAI, avec un risque relatif de développer la MAI considérée variant, selon les cas, de 10 à 40 chez des sujets apparentés au premier degré à un sujet atteint. Le deuxième argument en faveur d'une prédisposition génétique découle des études comparant les taux de concordance entre jumeaux monozygotes. [23]

Les principaux facteurs génétiques identifiés prédisposant à l'auto-immunité sont :

- **Gènes HLA** : différents allèles HLA-D sont associés aux MAI, les associations les plus fréquentes concernent l'allèle DR3, qu'il s'agisse de MAI spécifiques d'organes ou de connectivites. On peut étendre l'association DR3 et MAI à l'ensemble de l'haplotype HLA du fait de l'important déséquilibre de liaison entre DR3 et B8-A1, beaucoup de sujets DR3 ont l'haplotype complet A1CW7B8BfsC2CC4AQOC4BB 1DR3. [19]
- **Gènes non HLA** :
 - Les gènes de transduction du signal : PTPN22, PDCD1.
 - Les gènes des facteurs de transcription : IRF5, STAT4
 - Les gènes des voies de la costimulation et récepteurs membranaires : CTLA4, CD40 [24]

→ **Facteurs épigénétiques**

- **Infectieux** : l'implication d'infections virales (virus du groupe herpès, rétrovirus endogènes, virus de l'hépatite C) ou bactériennes (*helicobacter pylori*, *porphyromonas gingivalis*...) dans le déclenchement du processus auto-immun a été suggérée dans plusieurs MAI. [23]

Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été proposés:

- Destruction tissulaire et relargage d'auto-antigènes en grande quantité conduisant à la stimulation de clones lymphocytaires B et T auto-réactifs.
 - Mécanisme de "mimétisme moléculaire", rencontré lorsque l'agent infectieux inducteur partage des déterminants antigéniques avec certains auto-antigènes tissulaires [25].
- **Immunologique** : activation polyclonale des LB qui peut résulter de l'exposition d'Ag cryptiques, de la citrullination des peptides, de l'hypométhylation de l'ADN.
 - **Endocrinien** : rupture de la balance entre les hormones immunostimulantes (prolactine, œstrogènes) et les hormones inhibitrices de l'immunité (glucocorticoïdes, androgènes)
 - **Psychologique** : le stress active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome à l'origine de la production de glucocorticoïdes et des catécholamines dans le but de rétablir l'équilibre préexistant le stress. Cependant ses effets au long cours engendrent une diminution de l'immunité cellulaire (diminution du nombre et de l'activité des cellules NK) et une stimulation de l'immunité humorale (déséquilibre de la balance Th1/Th2 vers un profil de Th2) augmentant la susceptibilité aux maladies infectieuses, tumorales et auto-immunes. [26]

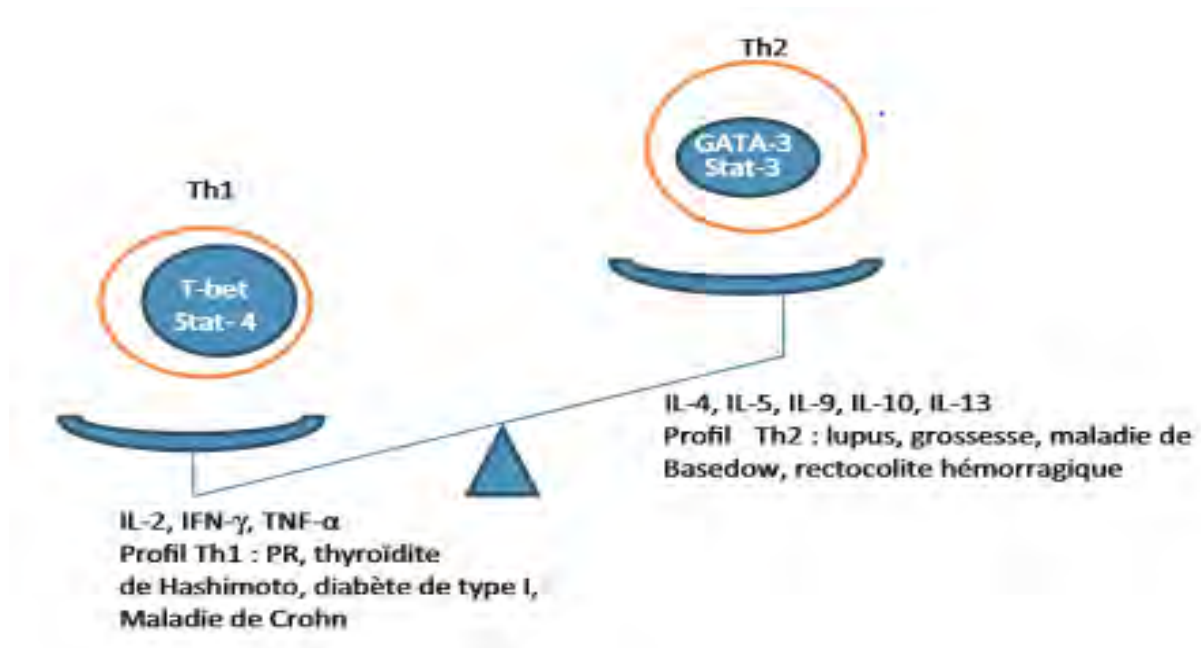


Figure 4 : Déséquilibre de la balance Th1/Th2 au cours du stress

- **Chimique :** l'intoxication tabagique augmentent le risque de développer certaines MAI notamment la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez les personnes porteuses d'allèles HLA de susceptibilité. Une des principales explications à cette association repose sur l'induction d'une modification enzymatique, la citrullination. En augmentant l'expression de la peptidylarginine déiminase (PAD) au sein du mucus bronchique et du parenchyme pulmonaire. [27]
- **Physique :** l'irradiation des kératinocytes par les rayons ultra-violets (UV), notamment sur terrain génétique de susceptibilité entraîne le transfert d'antigènes SSA et SSB du noyau et/ou du cytoplasme à la surface membranaire des kératinocytes. Ce transfert permettrait l'exposition et la liaison de ces antigènes aux anticorps circulants, déclenchant alors une réaction immunitaire cytotoxique contre les cellules épidermiques. [28]

Cette rupture de la tolérance immunitaire va se traduire par la survenue de MAI dont on distingue les MAI spécifiques d'organe et les MAI non spécifiques d'organe ou connectivites.

Tableau I : MAI et auto-anticorps correspondants

Maladies auto-immunes		Autoanticorps
Spécifiques d'organes		
Thyroïde		
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Hashimoto - Maladie de Basedow 		<ul style="list-style-type: none"> - Ac anti TPO et Ac anti TG - Ac anti récepteur de la TSH
Foie		
<ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose Biliaire Primitive - Hépatite Auto Immune 		<ul style="list-style-type: none"> - Ac anti mitochondrie de type II - Ac antimuscle lisse et anti réticulum endoplasmique
Peau		
<ul style="list-style-type: none"> - Vitiligo - Pemphigoïde Bulleuse - Pemphigus 		<ul style="list-style-type: none"> - Ac anti tyrosinase - Ac anti membrane basale - Ac anti substances intercellulaires
Estomac		
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Biermer 		<ul style="list-style-type: none"> - Ac anti cellules pariétales ; - anti facteur intrinsèque
Pancréas		
<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type I 		<ul style="list-style-type: none"> - Ac anti GAD, anti insulín
Hématologique		
<ul style="list-style-type: none"> - Purpura Thrombopénique Immunologique - Anémie Hémolytique Auto Immune 		<ul style="list-style-type: none"> - Ac anti plaquettes - Ac anti globules rouges
Appareil Neuromusculaire		
<ul style="list-style-type: none"> - Myasthénie 		<ul style="list-style-type: none"> - Ac anti récepteur de l'acétylcholine et anti muscles striés
Connectivites		
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Gougerot- Sjögren - Polyarthrite Rhumatoïde - Lupus Erythémateux Disséminé - Polymyosite /Dermatomyosite - Sclérodermie 		<ul style="list-style-type: none"> - Ac antinucléaires ; anti SSA, anti SSB - Facteurs rhumatoïdes, Ac anti CCP - Ac antinucléaires ; anti DNA natif ; anti Sm - Ac antinucléaires ; anti-aminoacyl-t-RNA-synthétase (anti J01) - Ac anti nucléaires et anti Scl70

II- DIAGNOSTIC DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Le SAM étant l'association d'au moins 3 MAI autonomes son diagnostic repose sur le diagnostic chacune de ses composantes.

1- DIAGNOSTIC POSITIF

→ Circonstances de découverte

Elles sont variables :

- Devant les manifestations polymorphes inaugurales qu'il faudrait alors rapporter à chacune des MAI constitutives du SAM.
- Devant une MAI connue et suivie dont l'évolution s'enrichie d'autres MAI.

→ Examen clinique

- **Interrogatoire** : précise
 - Les données démographiques
 - Le début, l'évolution, des manifestations articulaires, cutanées et viscérales
- **Examen physique**

Il doit être complet appareil par appareil à la recherche de signes de MAI spécifiques et non spécifiques d'organes

→ Examens paracliniques.

Ils sont fonction de l'orientation clinique.

- **Biologie**

Syndrome inflammatoire biologique: VS, CRP, NFS, EPS

- **Biochimie**

- ✓ Bilan hépatique: transaminases, PAL, Gama GT; bilirubine totale, directe et indirecte.
- ✓ Bilan musculaire: CPK, LDH, aldolase.
- ✓ Bilan métabolique: glycémie à jeun; ionogramme sanguin.

- ✓ Bilan hormonal: TSH us, T3, T4, cortisolémie de 24
- ✓ Dosage de la vitamine B12.
- **Immunologie** (voir tableau I)
- **Imagerie**
 - Radiographies standards**
 - ✓ Radiographie thorax de face
 - ✓ Radiographies des mains et poignets de face et profil, des pieds de face et profil $\frac{3}{4}$:
 - Échographie**
 - Scintigraphie**
 - Scanner**
- **Endoscopie**
 - ✓ FOGD
 - ✓ Coloscopie
- **EMG**
- **Anatomo-pathologie**

Réalisée sur des pièces de biopsies d'organes atteints : peau, glandes salivaires, muscles, estomac, rein, foie.

→ **Critères diagnostique et ou de classification des MAI**

Le diagnostic de chaque MAI constitutive du SAM est fait sur des arguments épidémiologiques, cliniques, paracliniques en accord avec les critères diagnostiques ou de classifications de chaque MAI quand ceux-ci existent.

Le SAM est classé en 3 types selon Humbert et Dupond.

Tableau II: Classification d'Humbert et Dupond des SAM [1]

Types	Différentes MAI constitutives
Type 1	Myasthénie, thymome, polymyosite et la myocardite à cellules géantes.
Type 2	Syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, cirrhose biliaire primitive, sclérodermie, et les thyroïdites auto-immunes.
Type 3	Thyroïdites auto-Immunes, myasthénie et/ou thymome, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Biermer, purpura thrombopénique idiopathique, maladie d'Addison, diabète insulino-dépendant, vitiligo, anémie hémolytique auto-immune, lupus érythémateux

2- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

→ Syndrome de Sharp ou connectivite mixte

Pas de MAI autonomes, cependant au cours de son évolution il peut se différencier en une pathologie bien définie parmi les 4 entités (LED, DM/PM, PR, sclérodermie) qui le composent.

→ Maladies infectieuses systémiques

→ Maladies auto-inflammatoires

3- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

L'étiologie des MAI est inconnue, toutefois on leur reconnaît une origine multifactorielle, génétique et épigénétique agissant de concert.

(Voir chapitre rupture de tolérance)

III- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique fait recours à plusieurs moyens : non pharmacologiques, pharmacologiques, physiques et chirurgicaux.

1- Moyens non pharmacologiques

Il s'agit d'informer, éduquer et de conseiller le patient sur sa pathologie.

2- Moyens pharmacologiques

2-1 Le traitement symptomatique

Il est indiqué dans la prise en charge de la douleur par excès de nociception (antalgiques usuels, AINS, corticoïdes à faible dose), mais aussi contre la douleur neuropathique (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques). Il est dit substitutif ou inhibiteur dans les MAI spécifiques d'organes.

2-2 Le traitement de fond

Il permet une épargne des moyens symptomatiques. Ils sont dits conventionnels ou innovants.

→ Traitements conventionnels

Antimalariques: chloroquine, hydroxychloroquine

- Propriétés: anti-inflammatoire (inhibition des TLR endosomaux TLR3, TLR7, TLR9), immunomodulateur
- Posologie: 6mg/kg/jour
- Effets secondaires: oculaires (troubles de l'accommodation, dépôts cornéens, rétinopathie) cutanés, digestifs, cardiaque, hématologique, neurologique.
- Contre-indications: hypersensibilité à la chloroquine, rétinopathies, psoriasis, déficit en G6PD, cardiomyopathie.
- Surveillance: avant le traitement (FO, acuité visuelle, champs visuel, ERG) pendant le traitement tous les 6 mois (hémogramme, dosage sanguin de HCQ, examen ophtalmologique complet)

Méthotrexate:

- Propriétés: anti-inflammatoire, immunosuppresseur
- Posologie: 7.5- 25mg/semaine + acide folique
- Effets secondaires: cutanés (prurit, urticaire, stomatite, alopécie), digestifs (diarrhées, douleurs abdominales) hépatique (cytolyse, fibrose, cirrhose) pulmonaire (pneumopathie interstitielle), hématologique (cytopénie), rénaux.
- Contre-indications: hépatopathies virales B, C, fibrose pulmonaire, grossesse.
- Surveillance: tous les 15 jours pendant 3 mois (NFS, transaminases, radiographie pulmonaire face, PBH?)

Azathioprine

- Propriété: immunosuppresseur
- Posologie: 1- 3 mg/kg/jour
- Effets secondaires: hématologique (cytopénie), infectieux, cutanés, hépatique.
- Contre-indications: hypersensibilité, infections sévères.
- Surveillance: toutes les semaines pendant 8 semaines NFS.

Cyclophosphamide

- Propriétés: anti-néoplasique, immunomodulateur
- Posologie: 3-5mg/kg/jour
- Effets secondaires: allergie cutanée, hématologique (leucopénie, thrombopénie), digestifs, hépatique, infectieux.
- Contre-indications: grossesse, allaitement, infections sévères évolutives.

Autres: mycophénolate mofétil, cyclosporine, léflunomide, immunoglobulines intraveineuses.

→ **Traitements innovants**

Anti TNF: récepteur soluble (Etanercept), anticorps monoclonaux (Adalimumab et Infliximab)

- Mode d'action: ces molécules bloquent l'effet du $TNF\alpha$ en neutralisant le $TNF\alpha$ soluble et/ou en empêchant sa fixation sur son récepteur
- Posologies: Etanercept 25mgX2/ semaine ou 50mg /semaine en prise unique en S/C

Adalimumab 40 mg/ 2 semaines en S/C

Infliximab: 3-5mg/kg/jour en perfusion lente de 2 heures à S0, S2, S6 puis toutes les S8

- Effets secondaires: hypersensibilité, infections (bactérienne, mycobatérienne, virale), hématologique (anémie centrale, pancytopenie), auto-immunité, néoplasique, digestifs.
- Contre-indications: allergie à la substance active, infection évolutive, insuffisance cardiaque sévère, pathologies démyélinisantes.

Autres: anti IL1, anti IL6, anti CD20.

2-3 Le traitement local

Il fait appel à des infiltrations cortisoniques, au lavage articulaire et à l'application d'anti-inflammatoires topiques. Ils sont souvent indiqués lorsqu'il reste 1 à 3 articulations douloureuses, alors que la maladie est globalement contrôlée.

3- Moyens physiques

Il associe la physiothérapie, indiquée pendant les phases douloureuses et la kinésithérapie indiquée pendant les phases d'accalmie.

4- Moyens chirurgicaux

Il peut s'agir d'une chirurgie conservatrice ou radicale, notamment devant les séquelles articulaires, ou d'une chirurgie d'exérèse notamment dans les nodules thyroïdiens.

DEUXIEME PARTIE

MATERIELS ET METHODE

1- Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive et analytique, réalisée sur la période de 1^{er} janvier 2013 au 31 novembre 2015 (35 mois).

2- Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée dans le service de Rhumatologie du centre hospitalier universitaire (CHU) Aristide Le Dantec.

3- Population d'étude

Notre étude a concerné les patients suivis en consultation ou hospitalisés dans le service de Rhumatologie du CHU Aristide Le Dantec.

4- Critères d'inclusion

Etaient inclus, les patients qui présentaient au moins 3 MAI distinctes.

Le diagnostic de chaque MAI a été établi sur des arguments épidémiologiques, cliniques, paracliniques en accord quand ceux-ci existaient, avec les critères internationaux diagnostiques et ou de classifications.

5- Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus, les observations de patients qui présentaient une ou 2 deux MAI ainsi que les patients dont les observations étaient inexploitable.

6- Les données analysées :

Pour chaque observation incluse, ont été analysées les données :

- Epidémiologiques : fréquence des MAI, âge, sexe, profession, lieu de résidence, notion d'agrégation familial, notion de tabagisme.
- Diagnostiques : circonstances de découverte, délai au diagnostic, facteurs

déclenchants, les différentes MAI retrouvées, les comorbidités, les principales données paracliniques, classification des SAI selon Humbert et Dupond.

- Thérapeutique: le type de prise en charge.
- Les modalités évolutives.

7- Traitement et analyse des données

La saisie et l'analyse statistique des données ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 20.0, et EXCEL 2013.

8- Aspects éthiques

Le respect de l'anonymat et la confidentialité des patients était de rigueur.

RESULTATS

1- Données épidémiologiques

○ Fréquence

Durant la période d'étude, le service de Rhumatologie a effectué 14400 consultations, au sein desquelles nous avons colligé 436 observations de MAI soit 3,03% des cas.

Ces 436 observations de MAI se répartissaient en 330 MAI isolées soit 75,7% des cas de MAI, 86 observations avec deux MAI soit 19,7% des cas de MAI et nous avons colligés 20 observations de SAM soit 4,6% des cas de MAI.

○ Caractéristiques des MAI isolées

Tableau III: Différentes MAI isolées

Maladies auto-immunes	Effectif	Fréquence %
PR	176	53,17
SGS primitif	137	41,40
Sharp	10	3,02
Lupus	4	1,21
Dermatomyosite	2	0,60
Polymyosite	1	0,30
TOTAL	330	100

La PR et le SGSP prédominent de loin au sein des MAI isolées. En effet, ces deux affections représentent 94% des cas.

- **Caractéristiques des observations avec 2 MAI**

Tableau IV: Différentes associations de 2 MAI retrouvées.

Associations	Effectif	Fréquence %
PR + SGS	74	86,05
PR + Lupus	1	3,50
PR + Sharp	1	2,33
PR + Basedow	1	1,16
SGS +Lupus	3	1,16
SGS+ Vitiligo	2	1,16
SGS + Basedow	1	1,16
SGS +Sharp	1	1,16
SGS + Polymyosite	1	1,16
Sclérodermie + Dermatomyosite	1	1,16
TOTAL	86	100

L'association PR+SGS prédomine au sein des observations avec 2 MAI, elle représente 86 % des connectivites associées.

Tableau V: MAI constitutives des observations avec 2 MAI.

MAI	Effectif	Pourcentage %
Connectivites		
SGSS	82	48,24
PR	77	45,30
Lupus	4	2,35
Sharp	2	1,17
Sclérodermie	1	0,58
Polymyosite	1	0,58
MAI spécifiques d'organe		
Basedow	2	1,20
Vitiligo	1	0,58
Total	170	100

La SGSS et la PR sont les connectivites qui prédominent au sein des observations avec 2 MAI. En effet, ces deux affections représentent 93 % des cas.

○ Caractéristiques des SAM

Ainsi, 20 observations de SAM ont été colligées dont la répartition figure dans le tableau ci-après.

Tableau VI: Répartition des SAM

Différents SAM	Effectif	Pourcentage%
PR+SGS+Vitiligo	1	5
PR+SGS+ Biermer	1	5
PR+SGS+Lupus	2	10
PR+SGS+Basedow	4	20
PR+Sclérodemie+ Biermer	1	5
PR+SGS+ Basedow +Vitiligo	1	5
PR+SGS+Polymyosite + Sclérodemie	1	5
PR+SGS+Lupus+ Vitiligo	1	5
SGS +Sclérodemie +Lupus	5	25
SGS+ Sclérodemie +Vitiligo	1	5
SGS+ Sclérodemie +Hashimoto	1	5
SGS+ Polymyosite +Vitiligo	1	5
Total	20	100

L'association SGS+ Sclérodémie +Vitiligo est la plus représentée des SAM dans 5 cas soit 25%. Trois MAI sont associées dans 17 cas et quatre MAI dans 3 cas.

- **Répartition des SAM selon le genre**

Comme le montre la figure suivante, on note une prédominance féminine qui représente 90% des cas.

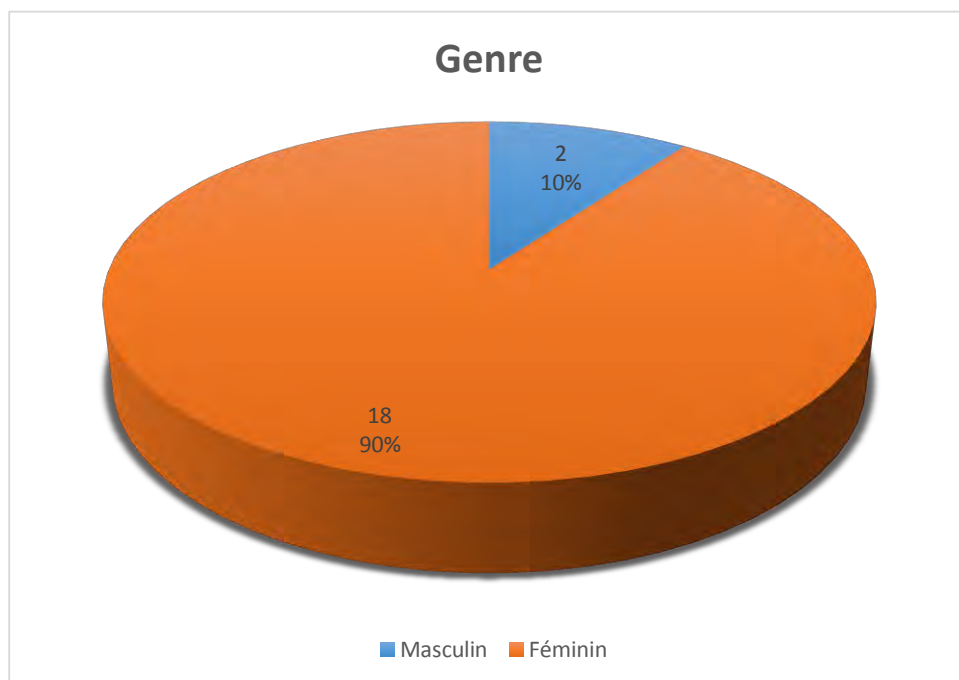


Figure 5. Répartition des patients selon le sexe

○ **Répartition des SAM selon l'âge :**

Cette répartition est consignée dans la figure suivante.

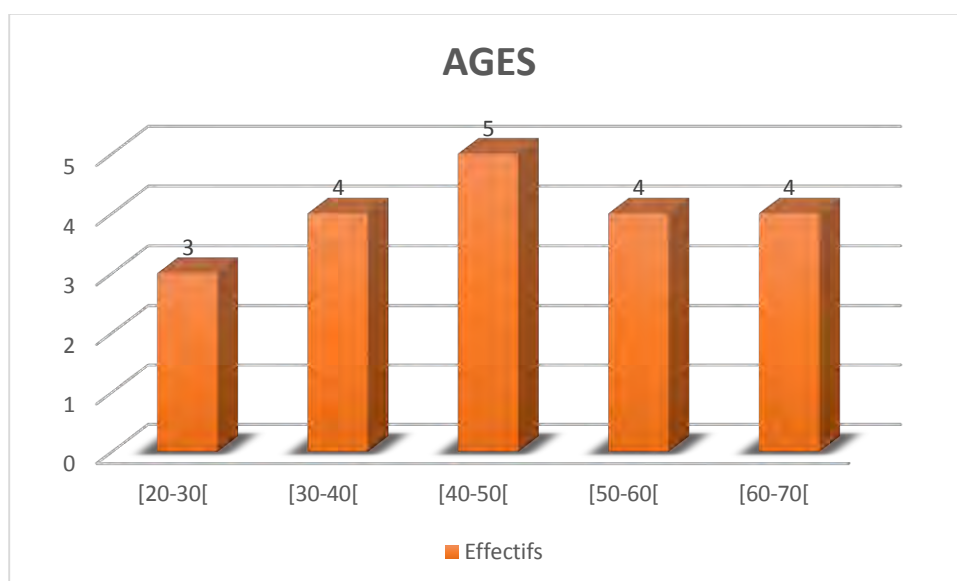


Figure 6: Répartition des patients selon la tranche d'âge au moment du diagnostic des SAM.

Les SAM affectent surtout la tranche d'âge entre 40-50 ans, avec des extrêmes de 24 et 67 ans.

○ **Répartition des SAM selon profession**

Cette répartition est consignée dans le tableau ci-après.

Tableau VII: Répartition des SAM selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage %
Ménagère	11	55
Commerçante	3	15
Enseignante	3	15
Pêcheur	2	10
Coiffeuse	1	5
Total	20	100

Les ménagères représentent la majorité de notre effectif, en effet nous avons retrouvé 11 observations de ménagère soit 55% des cas.

- **Répartition des SAM selon le lieu résidence**

Il est variable comme l'indique le dans le tableau suivant.

Tableau VIII : Répartition des SAM selon le lieu de résidence

Lieu de résidence	Effectif	Pourcentage %
Dakar	15	75
Thiès	3	15
Touba	1	5
Nouakchott	1	5
Total	20	100

La ville de Dakar est le lieu de résidence le plus retrouvé dans 15 observations soit 75% des cas.

- **Notion de MAI familiale**

Les MAI ont un caractère familial comme l'indique le tableau ci-après.

Tableau IX: Répartition des patients selon l'existence de MAI chez les parents du premier degré.

MAI	Effectif	Fréquence %
Non	15	75
PR	1	5
SGS	1	5
Non précisé	3	15
Total	20	100

On notait la présence de MAI dans la famille des patients dans 5 cas soit 25%.

2- Données diagnostiques

○ Circonstances de découverte

Elles sont variables mais dominées en apparence par les connectivites par rapport aux MAI spécifiques d'organes. Au sein des connectivites, prédomine la PR.

Tableau X : Répartition des patients selon la circonstance de découverte du SAM.

MAI de découverte	Effectif	Fréquence %
Connectivites		
PR	8	40
SGS	2	10
Lupus	4	20
MAI spécifiques d'organes		
Basedow	3	15
Hashimoto	1	5
Biermer	1	5
Vitiligo	1	5
Total	20	100

La PR est la MAI d'entrée dans la SAM dans 8 cas soit 40%.

- **Facteurs déclenchants.**

Une notion de facteur déclenchant n'a été retrouvée que dans un cas. Ainsi, dans la majorité des cas de la maladie a débuté spontanément.

Tableau XI: Répartition des patients selon le facteur déclenchant

Facteurs Déclenchants	Effectif	Fréquence %
Infection pulmonaire	1	5
Aucun	19	95
Total	20	100

Dans 95 % des cas aucun facteur déclenchant n'a été retrouvé.

- **Délai au diagnostic**

Celui-ci est variable comme l'indique la figure suivant où il est consigné.

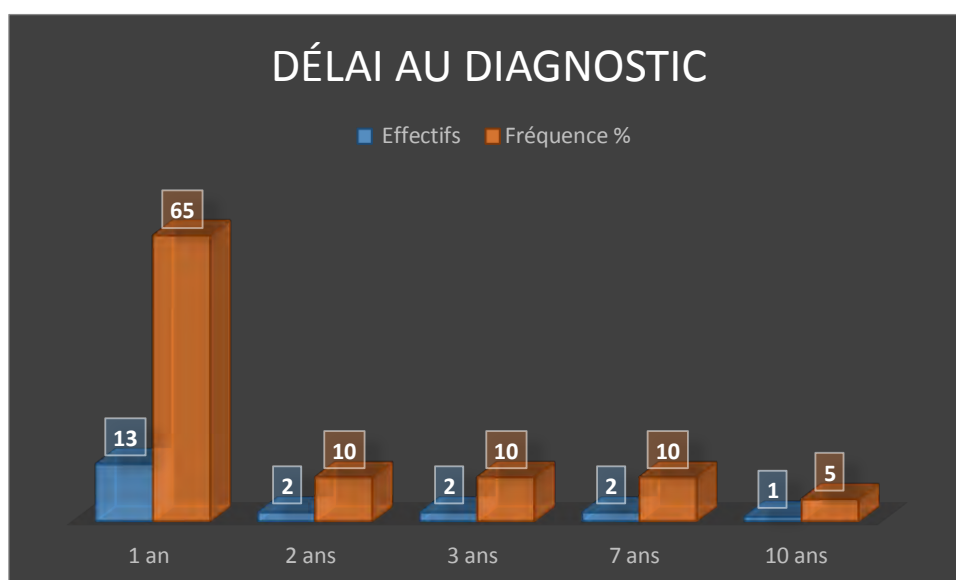


Figure 7 : Répartition des SAM selon le délai au diagnostic

Le délai au diagnostic était de 1 an dans 13 cas soit 65%.

- **MAI constitutives des SAM**

Elles sont variables et dominées par les connectivites dont au premier rang le SGS.

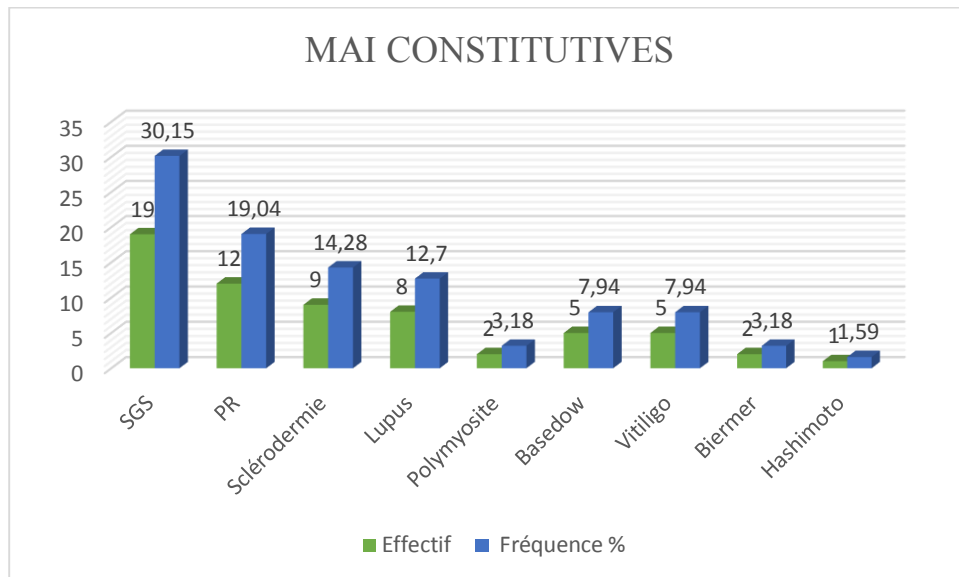


Figure 8 : Répartition des MAI constitutives des SAM.

Le SGS est la connectivite la plus représentée au cours du SAM dans 19 cas soit 30 %. Les thyroïdites auto-immunes et le vitiligo dominent au sein de MAI spécifiques d'organes.

○ **Caractéristiques biologiques**

Tableau XII: Répartition des SAM selon le bilan biologique

Biologie	Présent	Absent	Non fait		Total
Syndrome inflammatoire	20	-	-		20
Hypergamma polyclonale	10	3	7		20
	Positif	Négatif	Non fait	Diagnostic	
Antinucléaires	5	2	13	/	20
FR	4	8	8	/	20
Anti CCP	10	1	9	PR	20
Anti DNA natif	-	7	13	LES	20
Anti Sm	7	-	13	LES	20
Anti SSA	6	9	5	LES/SGS	20
Anti SSB	5	10	5	LES/SGS	20
Anti centromères	3	6	11	Crest syndrome	20
Anti Scl 70	5	4	11	SS	20
Anti JO1	2	-	18	DM/PM	20
Anti récepteur TSH	4	-	16	Basedow	20
Anti TPO	1	-	19	Hashimoto	20
Anti facteurs intrinsèques	2	-	18	Biermer	20
Anti cellules pariétales	2	-	18	Biermer	20

- **Caractéristiques hormonales**

Tableau XIII: Répartition des SAM selon le bilan hormonal

Bilan hormonal	Elevé	Bas	Non fait	Total
TSH us	1	5	14	20
T3	5	1	14	20
T4	5	1	14	20

- **Caractéristiques à l'imagerie**

Tableau XIV: Répartition des SAM selon les résultats des radiographies

Radiographies	Stade1	Stade2	Stade3	Stade4	Non fait	Total
Rx Mains F/P	2	3	1	5	9	20
Rx pieds F/P (3/4)	5	1	-	-	14	20
	Syndrome interstitiel	Normal	Non fait			
Rx thorax face	2	7	11			20

- **Caractéristiques à l'anatomopathologie**

Tableau XV : Répartition des SAM selon les résultats des BGSA

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Non fait	total
BGSA	-	-	8	8	4	20

- **Répartition des patients selon la classification D'Humbert et Dupond des SAM**

Cette classification figure dans la figure suivante.

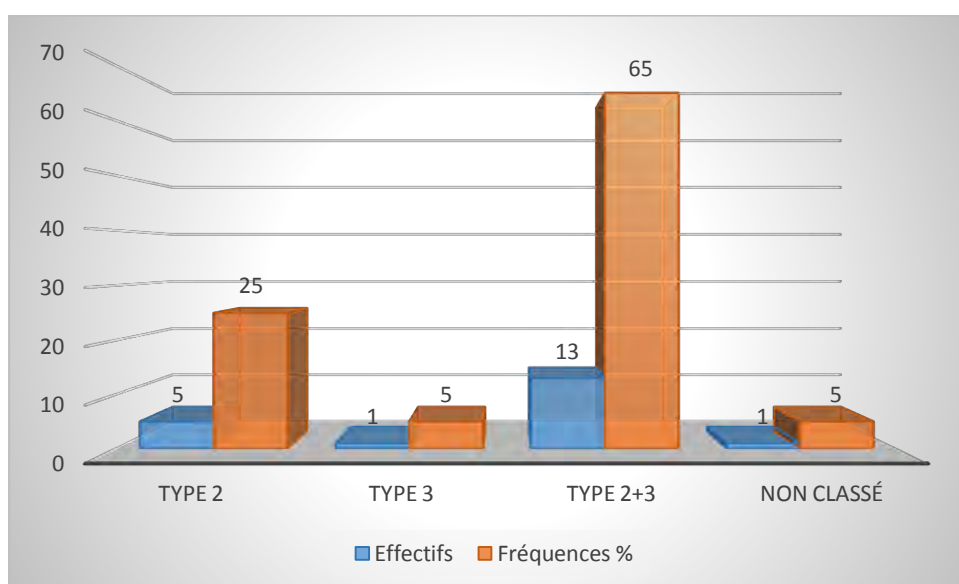


Figure 9: Répartition des SAM selon la classification d'Humbert et Dupond

Le type 2+3 est le plus retrouvé dans 13 cas soit 65 %.

Type 1: Myasthénie, thymome, polymyosite et la myocardite à cellules géantes.

Type 2 : Syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, cirrhose biliaire primitive, sclérodermie, et les thyroïdites auto-immunes.

Type 3: Thyroïdites auto-Immunes, myasthénie et/ou thymome, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Biermer, purpura thrombopénique idiopathique, maladie d'Addison, diabète insulino-dépendant, vitiligo, anémie hémolytique auto-immune, lupus érythémateux

- **Comorbidités**

Elles sont variables, dominées par la maladie auto-inflammatoire comme l'indique tableau suivant.

Tableau XVI: Répartition des patients selon les comorbidités.

Comorbidités	Effectifs	Fréquences %
Infectieuse: TB pulmonaire	1	5
Infectieuse: pneumopathie à germes banals	1	5
Auto-inflammatoire: SPA	4	20
Aucune	14	70
Total	20	100

La SPA était associée au SAM dans 4 cas soit 20%.

3- Données thérapeutiques

Tableau XVII: Répartition des patients selon la prise en charge thérapeutique

Différents SAM	Effectif	Traitement
PR+SGS+Vitiligo	1	Corticoïde per os, APS, MTX.
PR+SGS+ Biermer	1	Corticoïde per os, APS, MTX, Vitamine B12.
PR+SGS+Lupus	2	Corticoïde per os, APS, MTX, dermocorticoïde
PR+Sclérodermie+ Biermer	1	Corticoïde per os, APS, MTX
PR+SGS+Basedow	4	ATS, corticoïde per os, APS, MTX, avlocardyl thyroïdectomie
SGS+Polymyosite +Vitiligo	1	Corticoïde per os, APS, MTX, infiltration
SGS+Sclérodermie +Vitiligo	1	Corticoïde per os, APS, MTX
SGS+Sclérodermie +Hashimoto	1	Levothyrox, corticoïde per os, APS, MTX,
SGS+Lupus+Slérodermie	5	Corticoïde per os, APS
PR+SGS+ Basedow+Vitiligo	1	ATS, corticoïde per os, APS, MTX.
PR+SGS+Polymyosite+Sclérodermie	1	Corticoïde per os, APS, MTX, infiltration
PR+SGS+Lupus+ Vitiligo	1	Corticoïde per os, APS, MTX, dermocorticoïde
Total	20	

APS: antipaludéens de synthèse, MTX: méthotrexate, ATS: antithyroïdiens de synthèse

4- Modalités évolutives sous traitement de fond

L'évolution était favorable dans la majorité des cas comme mentionnée dans le tableau suivant.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon les modalités évolutives sous traitement de fond.

Modalités évolutives	Effectifs	Fréquence%
Rémission	16	80
Rechute	3	15
Complication	1	5
Total	20	100

On notait une stabilisation de la maladie dans 16 cas soit 80%.

DISCUSSION

1- Données épidémiologiques

Tableau XIX : Quelques données épidémiologiques des SAM

	Pays	Année	Milieu d'étude	Nombre de cas	Age moyen	Sexe	Référence
Occident	France	1988	Med Int- Immunologie	91	/	F	1
		1995	Med Int	11	39	11F	[4]
		1998	Med Int - endocrinologie	11	31,8	10F/1H	[30]
		2012	Med Int - gériatrie	27	/	26F/1H	[5]
	Angleterre	2000	rhumatologie- Med Int	14	47	16F/1H	[31]
Afrique Maghreb	Algérie	2006	Med Int- hématologie	20	/	13F/7H	[6]
	Tunisie	2014	Med Int	17	43	16F/1H	[8]
	Maroc	2015	Dermatologie	1	18	H	[9]
Afrique subsaharienne	Sénégal		Med Int- dermatologie	69	38	68F/1H	[10]
	Nigéria	2003	Neurologie	1	66	F	[11]

Med Int : médecine interne

→ **Fréquence :**

Durant la période d'étude nous avons rapporté une prévalence 3,03% des MAI dans le service de Rhumatologie du CHU Aristide le Dantec. Les SAM représentaient 4, 6% des MAI.

En occident la prévalence globale des MAI varie entre de 5-10% de la population, [29], en Afrique la prévalence exacte des MAI n'est pas connue toutefois plusieurs études réalisées sur connectivites en Afrique font mention de leur existence sur le continent [44, 45, 46]. Quel que soit le continent, le SAM reste une entité rare, alors que les MAI constitutives sont d'incidence croissante. [32, 42, 43, 44, 45] Cette rareté est probablement liée soit à la méconnaissance de cette entité, soit à la variabilité liée aux critères diagnostiques, soit à l'insuffisance du plateau technique permettant de poser le diagnostic.

→ **Sexe**

Dans notre série on note une prédominance féminine (9 femmes pour 1 homme). Quelle que soit la population d'étude, prédomine le sexe féminin [4, 8, 10, 32, 33], ce qui suggère l'implication de facteurs hormonaux dans la susceptibilité à l'auto-immunité. En effet les hormones sexuelles ont un effet régulateur sur la lymphopoïèse T et B.

- Les œstrogènes jouent un rôle dans la prolifération des lymphocytes T et B. et augmenteraient la sécrétion de la prolactine et celle des hormones de croissance qui interviendraient aussi dans cette lymphoprolifération.
- Des récepteurs pour les hormones sexuelles ont été décrits dans les organes lymphoïdes primaires et secondaires. Les stéroïdes sexuels pourraient donc moduler la réponse immune car le thymus est une cible probable de ces hormones. De même, les androgènes semblent augmenter l'activité des lymphocytes T suppresseurs, peut-être par l'intermédiaire de l'IL-2. [34]
- La Méthylation de l'ADN intervient physiologiquement dans l'inactivation d'un chromosome X chez la femme, ainsi chez les femmes lupiques, le

défaut de méthylation de l'ADN du chromosome X inactivé s'accompagne de la surexpression du récepteur CD40, chargé de l'activation des LB, à la surface des LT CD4+ [35]

→ **Age**

La tranche d'âge de [40-50] ans est la plus représentée dans notre étude (25% des cas) avec des extrêmes de 24 et 67 ans.

La littérature rapporte des résultats comparables. [4, 7, 33]

Les MAI s'observent à tout âge, mais chez la femme, préférentiellement en période d'activité ovarienne [23], avec un pic de fréquence entre 10 et 40 ans pour le lupus érythémateux systémique, entre 30 et 50 ans pour la sclérodermie et le SGS surtout autour de la période de la ménopause (âge moyen lors de l'apparition du premier symptôme : 43 ans). Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes

→ **La profession**

Les ménagères représentent la majorité de notre effectif (11 cas soit 55%).

Différentes études sur diverses populations ont rapporté une augmentation du risque de développer les MAI chez les sujets à niveau socio-économique bas. Ainsi les modifications épigénétiques liées aux conditions environnementales peuvent favoriser la survenue de MAI. [36]

→ **Lieu de résidence**

Nos patients provenaient de 3 régions du Sénégal (Dakar, Thiès et Touba), mais aussi de Mauritanie. Cette origine géographique diverse souligne la nécessité de moyens humains, notamment des médecins spécialistes (rhumatologues, internistes) mais aussi une politique d'accessibilité et de décentralisation des soins pour pouvoir optimiser la prise en charge de ces patients.

→ **Notion d'agrégation familiale**

Nous rapportons un caractère familial d'auto-immunité chez les apparentés de premier degré. Quelle que soit la population d'étude on note un antécédent familial de MAI. [4, 7]

Ainsi, l'agrégation familiale des MAI suggère l'existence d'une base génétique commune à l'auto-immunité. La recherche des gènes de susceptibilité n'a pas été effectuée chez nos patients. Cependant, le génotypage HLA réalisé au Sénégal confirme l'association du SGS comme de la PR avec les allèles HLA-DR, principalement HLA-DR10 [37 ; 38]. Chez les caucasiens, il existe une association entre l'haplotype A1-B8-DR3 et le SAM [19]. L'association entre MAI et polymorphisme de gènes non HLA a été aussi rapporté, ainsi les gènes PTPN22, STAT4 et PDCD1 sont incriminés. [24].

En dehors des facteurs génétiques, les facteurs épigénétiques notamment physiques, infectieux, endocriniens, voire psychologiques agissant de concert interviennent dans le déterminisme des MAI et donc du SAM. (voir rappels)

L'évaluation de tous ces facteurs, n'a pas été réalisé chez nos patients, toutefois ils provenaient tous de pays à fort ensoleillement et aucune notion de tabagisme n'a été retrouvé pour des raisons culturelles et religieuses.

2- Données diagnostiques

→ **Circonstances de découverte des SAM**

Elles sont dans notre étude, dominées en apparence par les connectivites au sein desquelles prédomine la PR (8 cas soit 40%).

Les MAI de découverte des SAM sont variables dans la littérature. Les MAI spécifiques d'organes notamment le vitiligo [9, 39], et les connectivites.

La prédominance des MAI est fonction du lieu de recrutement, les connectivites étant prise en charge dans les services de Médecine Interne et de Rhumatologie et les MAI spécifiques d'organe dans les spécialités correspondantes.

→ **Délai au diagnostic**

Dans notre étude, le diagnostic de SAM était porté dans un délai d'un an dans la majorité des cas (13 cas soit 65%).

Ce délai est nettement inférieur à ceux retrouvés dans la littérature [4, 33], et est au moins en partie expliqué par le dépistage systématique clinique, biologique, immunologique fait de façon initiale et au cours du suivi des patients qui consultent pour suspicion de MAI.

→ **Classification d'Humbert et Dupond**

Nous avons rapporté 13 cas classés type 2+3 soit 65%, et 1 cas non classé.

Des cas similaires, n'appartenant pas à cette classification ou appartenant à plusieurs types à la fois ont déjà été rapporté dans la littérature. [8, 33, 40]

Ces résultats mettent en question la pertinence de cette classification, d'où la nécessité de poursuivre les études dans le but de l'améliorer.

→ **Comorbidités**

Dans notre étude nous avons rapporté une association SPA et SAM dans 4 cas soit 20%. A priori, il existe une séparation nosologique entre ses deux entités, l'une liée à l'immunité innée et l'autre à l'immunité adaptative. Ces affections sont pour la plupart multifactorielles et multigéniques, ainsi une MAI peut comporter une ou des facettes auto-inflammatoires expliquant son initiation, certaines lésions tissulaires et certaines associations. [41]

3- Données thérapeutiques

La PEC reposait sur plusieurs volets non pharmacologique, pharmacologique, physique et chirurgical en conformité avec les données de la littérature. Les traitements de fond les plus utilisés étaient : l'hydroxychloroquine (bloque les TLR 3, 7, 9), le méthotrexate, l'azathioprine avec les précautions d'emploi usuelles. Aucun traitement par biothérapie n'a été institué chez nos patients

probablement lié au fait de leur inaccessibilité dans nos régions, on procédait chez nos malades à une intensification des traitements de fond classiques.

CONCLUSION

Le SAM est défini par la présence simultanée ou successive chez un même patient d'au moins 3 MAI autonomes, il est décrit en 1988 par Humbert et Dupond.

Il s'agit d'une entité rare d'étiologie inconnue. Toutefois, on lui reconnaît une origine multifactorielle résultant de facteurs de risque génétiques et épigénétiques agissant de concert. Son diagnostic doit être précoce faisant intervenir le bilan immunologique pour améliorer le pronostic tant fonctionnel que vital. Sa prise en charge nécessite souvent une intensification thérapeutique avec les traitements de fond classiques voire avec des traitements innovants.

Ainsi l'objectif de ce travail était d'étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques des patients présentant un SAM dans le service de Rhumatologie de l'hôpital Aristide le Dantec sur la période du 1er janvier 2013 au 31 novembre 2015.

Nous avons colligé 436 cas de MAI au sein desquelles 20 cas de SAM soit une prévalence de 4,6 %. On notait 18 femmes (90%) pour 2 hommes (10%), la tranche d'âge la plus retrouvée au moment du diagnostic du SAM était celle de [40-50] ans dans 5 cas (25%) avec des extrêmes de 24 et 67 ans, les ménagères représentaient la majorité de notre effectif soit 11cas (55%) et la ville de Dakar était le lieu de résidence le plus fréquent soit 15 cas (75%).

La circonstance de découverte des SAM était dominée par les connectivites notamment la PR soit 8 cas (40%), on notait la présence de MAI dans la famille des patients dans 5 cas (25%), un délai de 1 an était nécessaire au diagnostic dans la majorité des cas soit 13 (65%), l'association SGS+ Sclérodémie +Vitiligo est la plus représentée des SAM dans 5 cas soit 25%, 17 patients présentaient l'association de trois MAI et 3 patients l'association de quatre MAI. Le SGS était la connectivite la plus fréquente soit 19 cas (30,15%) et les thyroïdites auto-immunes les MAI spécifiques d'organes les plus fréquentes soit 4 cas (20%), selon la classification d'Humbert et Dupond nous avons retrouvé 13 types 2+3 (65%), 5 types 2 (25%), 1 type 3 (5%) et un non classé.

La prise en charge thérapeutique dépendait des MAI constitutives des SAM, l'évolution a été favorable dans la majorité des cas soit 16 (80%).

Notre étude fait état de la fréquence des SAM au sein des MAI, de l'importance de facteurs génétique et épigénétique dans sa survenue et de la nécessité d'un suivi des patients présentant une MAI dans le but de poser un diagnostic précoce des SAM. Ainsi les perspectives de ce travail consistent à la réalisation des études sur les SAM pour en apprécier la prévalence et améliorer la classification.

RECOMMENDATIONS

→ **Aux autorités sanitaires**

- ✓ Favoriser la politique de décentralisation permettant ainsi l'accès facile des patients dans les régions aux médecins spécialistes.
- ✓ Réduire les coûts des bilans immunologiques et génétiques.
- ✓ Encourager la collaboration interdisciplinaire pour une optimisation de la prise en charge des SAM.

→ **Aux médecins spécialistes**

- ✓ Toujours rechercher chez un patient atteint d'une MAI les signes cliniques et des stigmates biologiques d'autres MAI de façon initiale et tout au long du suivi.
- ✓ Préconiser un avis multidisciplinaire dans la prise en charge des SAM.
- ✓ Favoriser un dépistage familial dans les familles de patients atteints de MAI

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Humbert P, Dupond L.

Les syndromes auto-immuns multiples.

Ann Méd Interne 1988 ; 139:159-168

2. Humbel RL

Les polyendocrinopathies auto-immunes.

Revue de l'ACOMEN 1999, vol.5, n°3: 271-275

3. Bonnotte B

Physiopathologie des maladies auto-immunes

La revue de médecine interne 2004;25:648–658

4. Bouchou K, André M, Cathébras P, Klisnick A, Schmidt J, Aumaitre O, Rousset H.

Pathologie thyroïdienne et syndromes auto-immuns multiples. Aspects clinique et immunogénétique à propos de 11 observations.

Rev Med Interne, 1995;16, 283-287

5. Zulfiqar A, Pennaforte JL, Drame M, Andres E.

Maladie de Biermer au cours des syndromes auto-immuns multiples : étude rétrospective de 74 observations et revue de la littérature.

Revue de médecine interne 2012; 33S: Page A104

6. Hakem D, Berah A, Boucelma M, Zemmour D, Ouadahi H, Lafer, Bellatar, Boukrétaoui M, Boudjelida H.

Expression des atteintes hématologiques au cours des SAM

Revue de médecine interne 2006; 27: S288-S335

7. Maamouri M, Kchir H, Mebazza A, Nacef BI, Belkahla N, Ouerghi H, Hariz BF, Chouaib S.

L'atteinte hépatique au cours du syndrome auto-immun multiple: à propos de 15 cas.

Revue de médecine interne 2010; S31: 84-193

8. Cherif Y, Salah BR, Frikha F, Dammak C, Jallouli M, Snoussi M, Gabaa S, Loukil H, Elaoud S.

Syndrome auto-immuns multiple: à propos de 17 observations.

Revue de Médecine Interne 2014, 2S, Volume 35, Page A142.

9. Amraoui N, Meziane M, Lahlou A, Gallouj S, Rabhi S, Bono W, Mernissi.
Multiple Autoimmune Syndrome with Vitiligo, Autoimmune Thrombocytopenia and Autoimmune Dermoepidermal Bullous Dermatitis.

International Journal of Dermatology and Clinical Research 2015; 1: 011-013.

10. Diallo S, KA MM, Pouye A, Kane A, Ndongo S, Leye A, Diop TM.

Les syndromes auto-immuns multiples chez le Noir Africain du Sénégal : étude de 69 observations

Revue du Rhumatisme 2001, 68 (10) : 889-1136

11. Talabi OA, Owalabi MO, Osotimehin BO.

Autoimmune diseases in a Nigerian woman: a case report.

West Afr J Med 2003, 22(4): 361-3

12. Briet C, Illouz F, Rodien P.

Maladie de Basedow.

La revue du praticien 2014; 64: 828-834

13. Ndiaye FS, Fall S, Sarr A, Laraki SE, Ka MM, Diop TM.

Données actuelles sur la maladie de Biermer. Étude rétrospective de 26 observations sénégalaises

Hématologie 2009 ; 15 (6) : 473-7

14. Pouye A, Fall S, Daher A, Ndiaye FS, Diagne NS, Faye A, Ndongo S.

Pernicious Anemia Associated Autoimmune Diseases in a Sub Saharian African Internal Medicine Service.

Open Journal of Internal Medicine, 2014, 4, 59-63

15. Niasse M.

La polyarthrite rhumatoïde

Thèse médecine. Dakar n°196, 2013

16. Fall S, Pouye A, Ndiaye FS, Ndongo S, Leye H, Dioum A, Dieng MT, Ka EF, Ka MM, Diop TM.

Présentation initiale du lupus érythémateux systémique au Sénégal.

Médecine d'Afrique noire 2011 ; 58(3) : 156-160

17. Ndongo S, Pouye A, Ka MM, Leye A, Ndiaye AD, Diop TM.

Clinical and evolutionary aspects of polymyositis in internal medicine

Dakar médical 2005;50 (3) :168-71.

18. Diop A, Ly F, Diadie S, Ndiaye M, Ndiaye MT, Diallo M, Diatta B, Seck B, Diallo S, Niang SO, Dieng MT, Kane A ;

Sclérodermie systémique sur peau noire : une série de 117 cas

Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2014 ; 141(12), 339S-470S

19. Meyer O

Apport de l'immunogénétique dans la compréhension des syndromes auto-immuns multiples.

Ann Med Interne 1988; 139:155-83

20. Gougerot-Pocidalo MA

Polynucléaire neutrophile et inflammation systémique.

Revue de Rhumatisme 79 (2012) 183- 186 :

21. Xavier M

Le lymphocyte B : une nouvelle cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes.

Revue du Rhumatisme 2004 ; 71 : 729-733.

22. Brouet JC

Auto-immunité : mécanismes-physiopathologie

Revue française des laboratoires 1998 ; 302 : 49-51

23. Michel M, Nicola L.

Pathologies auto-immunes.

La revue du praticien 2008; 58: 909-917

24. Dieude P

Génétique des maladies systémiques.

Revue du rhumatisme 2007 ; 74 : 794-799

25. Goujard C, Delfraissy JF.

Infections et maladies systémiques in Kahn MF, Peltier AP, Meter a, Piette JC; EDS les maladies systémiques. Flammarion Ed, Paris 2000 : pp 67-75

26. Delévaux I, Chamoux A, Aumaitre O.

Stress et auto-immunité.

La revue de la médecine interne 2013 ; 34 : 487-492

27. Lequerre T

Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

Revue du praticien 2012; 62:1085-1093

28. Lacour JP

Lupus et soleil.

Rev Med Interne 1996;17: 196-199.

29. Monori Luca, Ilaria Bianchi, Ana Lleo.

Geoepidemiology, gender and autoimmune diseases

Autoimmunity reviews 2012 : 11; A 386- 392

30. Klisnick A, Schmidt J, Dupond JL, Bouchou K, Rousset H, Thieblot P, Vidal E, Aumaitre O.

Les syndromes auto-immuns multiples : étude rétrospective multicentrique de 44 observations.

Revue de Médecine Interne 1996;17 (S3):313s-517s

31. McDonagh JE, Isenberg D A.

Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus.

Ann Rheum Dis 2000; 59:230–232

32. Miossec P

Pathologies auto-immunes: Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.

Revue du praticien 2004;54; 2187-2193

33. Michaud M, Bonis C, Conor C, Inchauspe A, Broussaud S, Couteau C, Ferro MJ, Fontaine D, Garipuy D, Gaches F.

Syndrome auto-immun multiple: à propos de 8 cas

Rev Med interne.1993; 14:177-8

34. Huck S, Moncef Z.

Facteurs liés au sexe et pathologies auto-immunes.

Annales de l'institut pasteur 1996 ; 7, 2 : 143-146

35. Le Dantec C, Chevaillera A, Renaudineau Y.

Épigénétique et auto-immunité.

Revue francophone des laboratoires 2013 ; 457 : 67-73

36. Calixto OJ, Anaya JM.

Socioeconomic status. The relationship with health and autoimmune diseases.

Autoimmunity reviews 2014 ; 13 : 641-654

37. Diallo S, Diaw, Pouye A et al

Génotype HLA-DR dans le syndrome de Gougerot- Sjögren du noir africain du Sénégal.

Revue du Rhumatisme 2001 ; 68 : 1103.

38. Dieye A, Diallo S, Diatta M, Ndiaye R, Bao O, Sarthou JL.

Identification des allèles HLA-DR de susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde.

Dakar Médical 1997 ; 42 (2) : 111-113.

39. Sousa L.

Syndrome in question.

An Bras Dermatol. 2014; 89(2):361-2.

40. Benjamin M, Vincent S, Marc G, Taieb A.

Pemphigoïde bulleuse, cirrhose biliaire primitive et vitiligo: un syndrome auto-immun multiple?

Annales de médecine interne 2002; 153 (5):349-350

41. Sibilis J

Comment définir et classer les maladies inflammatoires ?

Revue du Rhumatisme 2007 ; 74 : 714-725

42. Roux H

Polyarthrite rhumatoïde en Afrique subsaharienne.

Rev Rhum 2002 ; 69 : 797-800

43. Mijiyawa M

La polyarthrite rhumatoïde en Afrique noire

44. Jeandel P, Roux H.

Epidémiologie des affections rhumatologiques en Afrique subsaharienne.

Rev Rhum 2002 ; 69 : 764-76

45. Mijiyawa M

Pathologie rhumatismale en Afrique noire.

Rev Rhum 1993 ; 60 (6) : 451-457

46. Mijiyawa M, Amanga K, Oniankitan O.i, Pitché P, Tchangai- Walla

Les connectivites en consultation hospitalière à Lomé (Togo)

Rev Med Interne 1999 ; 20 : 13-7

47. Ka E.F, Cisse M.M., Lemrabott A.T, Fall S, Diallo M, Diallo S, Faye M, Niang A, Diouf B.

Néphropathie lupique chez les sujets génétiquement pigmentés vivant au Sénégal : à propos de quarante-trois cas

Médecine et Sante Tropicales 2013 ; 23 : 328-331

RESUME

Le syndrome auto-immun multiple est défini par la présence simultanée ou successive chez un même patient d'au moins trois maladies auto-immunes autonomes. Il s'agit d'une entité rare d'étiologie inconnue, toutefois on lui reconnaît des facteurs de risque génétiques, et épigénétiques agissant de concert.

Nous rapportons ici les caractères épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de 20 observations de SAM. Ainsi donc 18 femmes (90%) et 2 hommes 10%) ont été retrouvés, la tranche d'âge de [40-50] ans était la plus retrouvée (25%) avec des extrêmes de 24 et 67 ans, les ménagères représentaient la majorité de notre effectif (55%), et la ville de Dakar le lieu de résidence le plus retrouvé (75%). Au plan diagnostique, le diagnostic de chaque MAI constitutive des SAM reposait sur des arguments épidémiologiques cliniques paracliniques en accord avec les critères quand ceux-ci existaient. Ainsi donc un délai de 1 an était nécessaire au diagnostic dans la majorité des cas (65%). L'association SGS+ Sclérodermie +Vitiligo était la plus représentée des SAM dans 5 cas (25%), on retrouvait 17 observations avec trois MAI, et 3 observations avec quatre MAI. Le SGS était la MAI la plus retrouvée (30,15%). Selon la classification d'Humbert et Dupond on retrouvait 5 types 2 (25%), 1 type 3(5%), 13 type 2+3 (65%). Une association SAM et SPA était retrouvée des 4 cas (20%). Un traitement de fond classique était instauré chez tous les patients et l'évolution était favorable dans la majorité des cas.

Mots Clés: maladies auto-immunes, connectivites, syndromes auto-immuns multiples, Afrique subsaharienne.