



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N°137

Le profil immunologique et clinique des connectivites mixtes

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

21/05/2018

PAR

Mr. El Motassadeq Mohamed Ayoub

Né le 27 Octobre 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Connectivite mixte - syndrome de Sharp- Signes cliniques Auto-anticorps

JURY :

Mme. L.ESSAADOUNI

Professeur de Médecine interne.

PRÉSIDENTE

Mr. B.ADMOU

Professeur d'immunologie.

RAPPORTEUR

Mme. I.EL BOUCHTI

Professeur agrégé de rhumatologie.

Mme. O.HOCAR

Professeur agrégée de dermatologie.

Mme. W.FADILI

Professeur agrégée de néphrologie.

JUGES



Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de
l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur
sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de
mes malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les
nobles traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

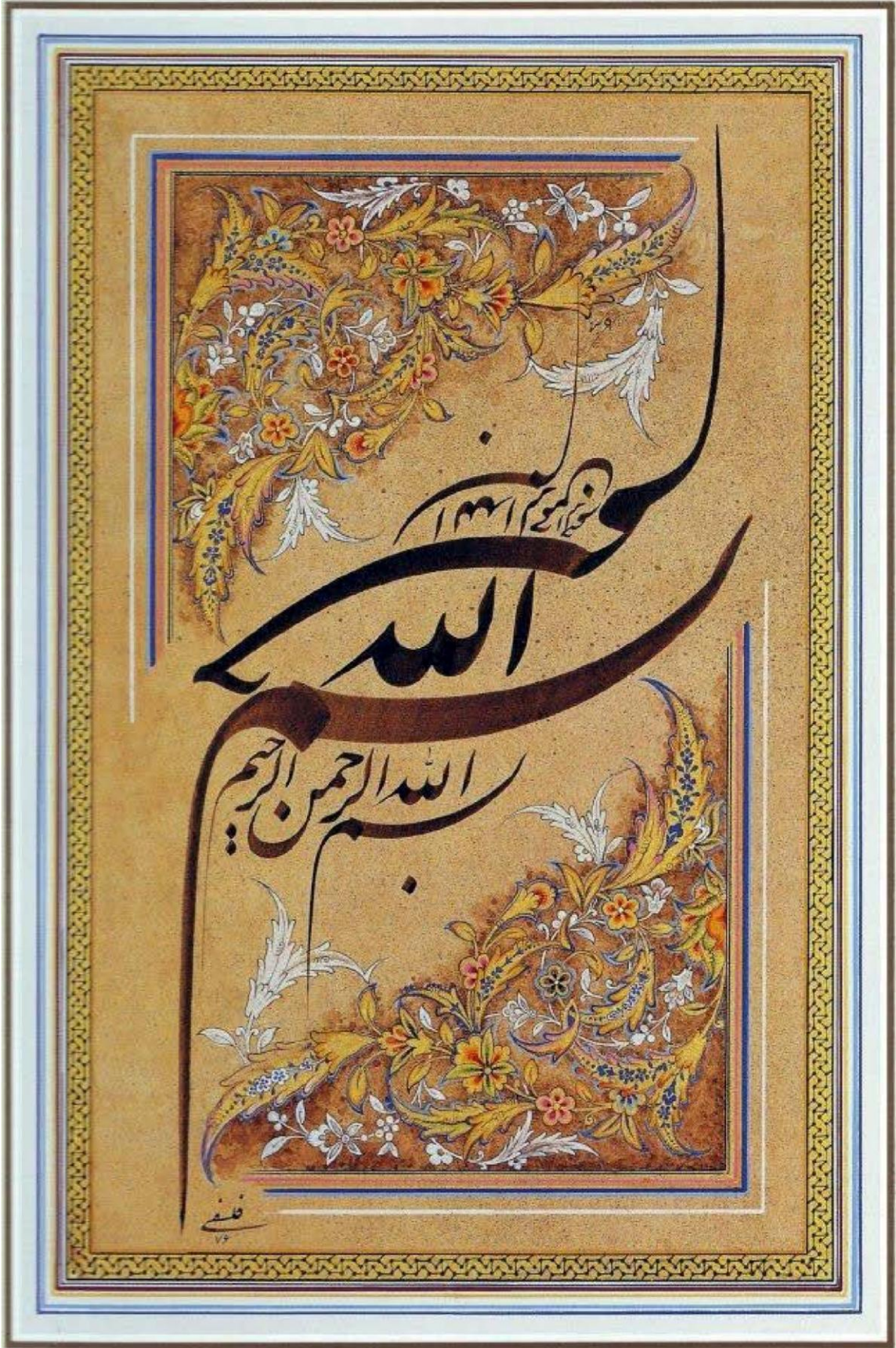
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir
et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa
conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève 1948



عبدالله
٧٤

Liste des professeurs

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B

ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSEI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRY Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMY Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUS Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie

EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie

AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique

FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Dédicaces

À mes chers parents.

Aucune expression ne saurait traduire ma gratitude, ma reconnaissance et mon profond amour envers vous, j'espère que vous trouverez dans ce modeste travail une petite récompense de vos sacrifices, vos efforts et votre bienveillance avec laquelle vous m'avez toujours entouré, Que dieu vous préserve longue vie et bonne santé.

À mon chère frère Adnane et ma sœur Hiba.

Adorables, tendres et serviables ..., je vous offre ce travail en témoignage de tous les moments que nous avons vécu, et ceux à venir, Je vous aime.

À ma chère grande mère.

Je remercie Dieu d'avoir pu grandir sous tan aile, que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux, Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

À mes meilleurs amis : Badr, Abdessamíaa , Anass , Ali , Zakaria , Hanae , Youness, Salma ,Redouane, Fadoua, Hajar, Choukri ,Hassan , Yahya , et Hamza.

Je suis reconnaissant des épreuves difficiles qui m'ont prouvés votre belle amitié, c'était un plaisir de vous avoir à mes côtés.

À mes chères futures Dr Manal et Dr Fatma.

Je suis béni de partager avec de telles charmantes personnes les liens de l'amitié du sang et de la profession , pour cela je ne raterai pas l'occasion d'exprimer mes affections.

À la mémoire de mes grands-parents et oncles.

À toute la famille El Motassadeq et El Bouamri.

À mes chères tantes, oncles et cousins.

À tous mes amis

À tous ceux que j'ai omis de citer ...

Je dédie ce travail.

Remerciements

*À notre maître et présidente de thèse Madame L.ESSAADOUNI .
Professeuse d'enseignement supérieure et chef de service de médecine
interne du CHU Mohamed VI de Marrakech.*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'accordez en siégeant
et présidant le jury de ce travail.*

Vous nous avez accueilli dans votre service.

*Vous nous avez fait faire les premiers pas dans le monde de la médecine
et de la clinique.*

Vous nous avez transmis le goût pour la médecine interne.

Que cette thèse soit le reflet de notre profond respect.

*À notre maître et rapporteur de thèse Monsieur B.ADMOU.
Professeur d'enseignement supérieur et chef de service d'Immunologie du
CHU Mohamed VI de Marrakech.*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce
travail. Nous vous remercions pour votre patience, votre disponibilité, et
vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités
humaines et professionnelles ont suscité en nous un profond respect.*

*Veillez croire, professeur, à l'expression de notre profonde
reconnaissance et notre grand respect.*

À notre maître et juge de thèse Madame I.EL BOUCHTI
Professeur agrégé et chef de service de rhumatologie du CHU Mohamed
VI de Marrakech.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger cette thèse.

Vous nous avez enseigné la rigueur de la pensée, et les bases de la
rhumatologie.

Votre vivacité intellectuelle, votre volonté dans tous les domaines force
l'admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde
gratitude et de notre respect.

À notre maître et juge Madame O.HOCAR.
Professeur agrégé de dermatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.

Cet honneur me touche beaucoup et je tiens à vous exprimer ma
profonde reconnaissance.

À notre maître et juge de thèse Madame W.FADILI
Professeur agrégé de néphrologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir
accepté de siéger parmi notre jury.

Votre présence m'honore.

Veillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

Abréviations

Liste des abréviations

AAN: Anticorps anti-nucléaires.

Ac: Anticorps.

Ag : Antigène.

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens.

ANCA: Anti neutrophil cytoplasmic antibody.

ARN : Acide ribonucléique.

CCP : Anti-peptides cycliques citrullinés.

CM ou MCTD : Connectivite mixte.

CMH : Complexe majeure d'histocompatibilité.

CPA : cellule présentatrice d'antigènes.

CPK : Créatine phosphokinase.

CRP : C-reactive protein.

DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone.

DM : Dermatomyosite.

DNA : Acide désoxyribonucléique.

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay.

ENA : Antigènes nucléaires extractibles.

HLA-DR: Human leukocyte antigen D-related.

HTA : Hypertension artérielle.

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire.

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.

IFI : Immunofluorescence indirecte.

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LES : Lupus érythémateux systémique.

MCTD: Mixed connective tissue disease.

PBR : Ponction biopsie rénale

PDM : Poly dermato myosite.

PR : Polyarthrite rhumatoïde.

RAA : Rhumatisme articulaire aigu.

RNP : Ribonucléoprotéides.

Scl-70 : ADN topo-isomérase I

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren.

Sm : Smith.

SNC : Système nerveux central.

SNP : Système nerveux périphérique.

SS : Sclérodémie systémique.

TDM: Tomodensitométrie.

TLR: Toll-like receptors.

VS : Vitesse de sédimentation.

Plan

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
○ Type d'étude.....	5
• Lieu de l'étude	5
• Durée de l'étude.....	5
• Population cible.....	5
○ Méthodologie	6
• Les données sociodémographiques	6
• Données cliniques	6
• Données para-cliniques	6
○ Considérations éthiques	8
RESULTATS.....	9
Caractéristiques sociodémographiques.....	10
○ Age.....	10
○ Sexe.....	11
Antécédents des patients.....	11
Caractéristiques cliniques.....	12
○ Mode révélateur.....	12
○ Signes cliniques au moment du diagnostic.....	13
• Signes généraux.....	13
• Atteinte rhumatologique	14
• Atteinte cutanéomuqueuse.....	15
• Atteinte musculaire.....	18
• Atteinte rénale.....	18
• Atteinte pleuro-pulmonaire.....	18

•	Atteinte neuropsychiatrique.....	19
•	Atteinte cardiaque	19
•	Atteinte digestive	19
○	Caractéristiques biologiques et immunologiques.....	21
•	Atteinte hématologique	21
•	Syndrome inflammatoire.....	22
•	Résultats immunologiques.....	22
○	Evolution.....	25
DISCUSSION		28
•	Généralités	29
○	Historique et nomenclature	29
○	Données épidémiologiques.....	31
○	Facteurs étiopathogéniques	32
○	Caractéristiques cliniques.....	38
○	Caractéristiques biologiques	44
○	Formes cliniques.....	50
○	Critères de diagnostic	52
○	Evolution.....	54
○	Traitement.....	56
○	Forces et limites.....	63
Conclusion.....		64
ANNEXES		66
Résumé		72
Bibliographie.....		76

INTRODUCTION

Introduction

Le syndrome de Sharp appelé communément connectivite mixte a été décrit pour la première fois en 1972 par SHARP et COLL. Cette maladie reste rare elle est fréquemment rencontrée chez la femme jeune mais peut toucher également l'enfant. Une étude faite en 2008 au Norvège a estimé une prévalence de 3,8 sur 100 000 avec une incidence annuelle de 2,1 sur 1 million par an[1].

Cette maladie auto-immune systémique dont l'étiopathogénie reste encore largement incomprise. est caractérisée par une réponse immune dirigée contre les constituants du noyau cellulaire « les ribonucléoprotéides » (RNP), elle représente une forme de chevauchement entre les différentes maladies de système à savoir le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD), la sclérodermie, la dermatopolymyosite la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) [2].

Les symptômes cardinaux de la connectivite mixte sont le phénomène de Raynaud, une tuméfaction des mains, des doigts d'aspect boudiné, une sclérodactylie et des synovites [2].

Ces manifestations s'associent dans la plupart du temps à une ou plusieurs atteintes viscérales parfois sévères telles que l'hypertension artérielle pulmonaire et la GNMP qui retentissent sur le pronostic vital.

Depuis sa description clinique, de nombreuses classifications ont été proposées dans la littérature dont la plus utilisée est la classification de R. Kasukawa [3].

Le recours au bilan immunologique principalement les auto-anticorps est une étape fondamentale pour le diagnostic des connectivites mixtes.

Les objectifs de notre étude visent à :

- Caractériser le profil immunologique et clinique des connectivites mixtes chez la population marocaine.
- Etudier les aspects cliniques, biologiques et évolutifs des connectivites mixtes.

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive , portant sur 35 patients admis pour un tableau clinique évocateur d'une connectivite mixte (chevauchement de plusieurs signes de maladies systémiques distinctes).

1. Lieu de l'étude

Les patients de l'étude ont été recrutés à partir des services suivants :

- Le laboratoire d'immunologie du CHU Mohammed VI de Marrakech
- Le service de Médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech

2. Durée de l'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de 2 années, de janvier 2016 jusqu'à octobre 2017.

3. Population cible

L'étude a concerné une population adulte.

- Critères d'inclusion :
 - Patients suivis pour une connectivite mixte
 - Patients dont le bilan immunologique est compatible avec une connectivite mixte
- Critères d'exclusion :
 - Patients dont le tableau clinique ou biologique ne

correspond pas aux connectivites mixtes.

- Patients dont les dossiers cliniques sont inexploitable.
- Patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé.

II. Méthodologie

Les données cliniques et para-cliniques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie mentionnant les paramètres suivants :

1. Les données sociodémographiques

- Age
- Sexe
- Origine

2. Données cliniques

- Antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes.
- Signes fonctionnels révélateurs et leur mode de début
- Description des différentes atteintes: articulaire, cutanéomuqueuse, musculaire, cardiaque, pleuropulmonaire, rénale, digestive.

3. Données paracliniques

3-1 Bilan biologique général :

- VS
- CRP
- Hémogramme

- Protéinurie de 24h
- CPK
- LDH

3-2 Imagerie :

➤ Radiographie :

- Pulmonaire
- De l'articulation atteinte

➤ Données échographiques :

- Echo-Coeur
- Echographie abdomino-rénale

➤ Données tomodensitométriques :

- TDM thoracique
- TDM abdominale
- TDM cérébrale

3-3 Bilan immunologique :

- Anticorps antinucléaires (ANA) ;
- Anticorps (Ac) anti-chromatine : anti-DNAn (natif), anti-nucléosomes et antihistones;
- Ac anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA): anti-Sm, anti-RNP, anti-SSa et anti-SSb ;
- Facteur Rhumatoïde.
- La recherche des ANA a été réalisée grâce à la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2 (lames Kallstad, Biorad, seuil : 1/160 chez l'adulte).
- Les Ac anti-DNAn ont été recherchés à l'aide d'une technique

immunoenzymatique de type ELISA (AeskulisadsDNA, seuil=16UI/m) ou d'une technique d'immunofluorescence indirecte sur lame de Crithidia Luciliae (Bio-Rad, seuil=1 :10).

- La recherche des spécificités anti-ENA ainsi que les Ac anti-nucléosomes et anti-histones a été réalisée par une technique immuno-enzymatique de type Immunodot (D-Tek, AESKU), ou de type ELISA.
- La recherche du Facteur Rhumatoïde a été réalisée grâce à une technique d'agglutination (Latex et Waaler-Rose, seuil=8UI/ml) ;

3-4 Bilan anatomopathologique

- Ponction biopsie rénale
- Biopsie des glandes salivaires
- Biopsie musculaire
- Biopsie cutanée

III. Considérations éthiques

La collecte des données cliniques a été effectuée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des données des patients.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques sociodémographiques

1. Age

L'âge de nos patients variait entre 17 et 65 ans avec une moyenne, d'âge de 42 ans et, un écart type de 11,5 ans. le tableau-I suivant montre la répartition suivant les différentes tranches d'Age.

Tableau I. répartition des patients selon les tranches d'Age

Age	Nombre de cas	Cas en %
Moins de 20 ans	1	2,87
Entre 21 et 30	7	20
Entre 31 et 40	7	20
Entre 41 et 50	11	31,42
Plus de 50 ans	9	25,71

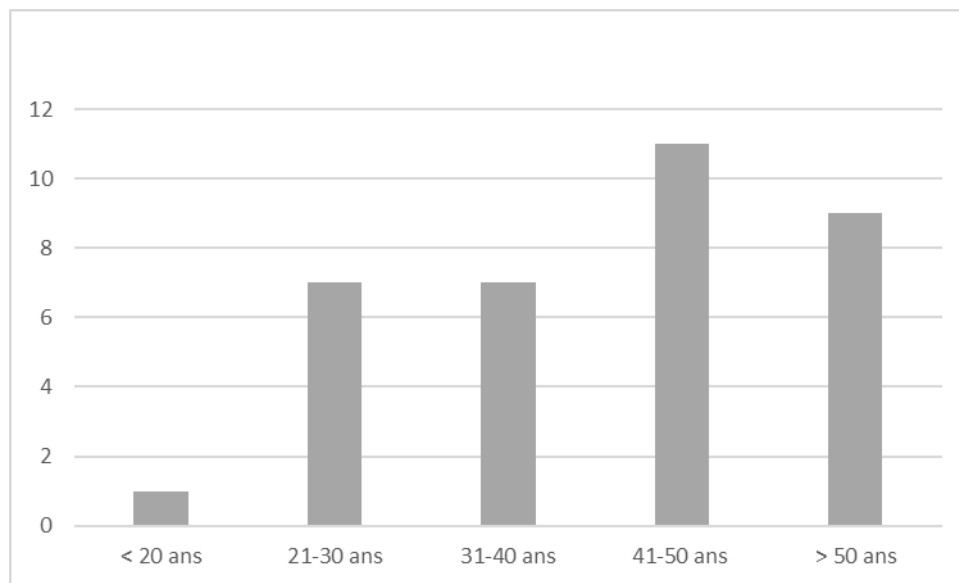


Figure 1 : Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge

2. Sexe

La répartition des cas de connectivite mixte selon le sexe montre une prédominance féminine avec 31 cas féminins soit 89 % contre 4 cas masculins soit 11%, avec un sexe ratio F/M de 7,75.

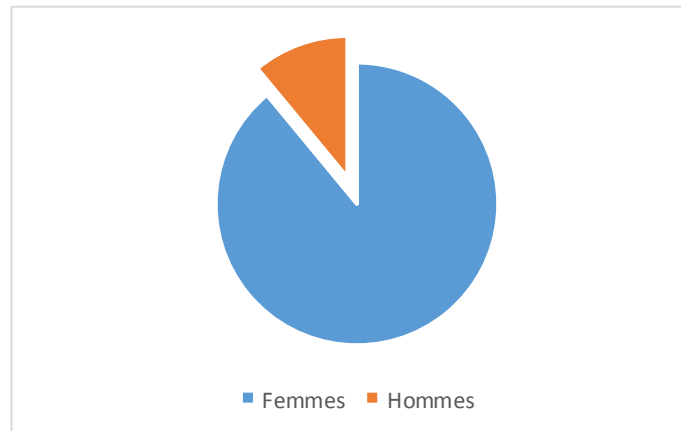


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3. Antécédents des patients

Le recueil des données anamnestiques des patients a montré que :

- 7 étaient suivis pour des maladies auto-immunes : dont 2 pour hypothyroïdie, 2 pour psoriasis, 2 pour RAA, et un patient pour maladie cœliaque.
- 3 patients étaient suivis pour une tuberculose : 2 patients avaient une localisation pulmonaire, et un patient avait une localisation ganglionnaire.
- 3 patientes avaient une notion de fausses-couches.
- 3 patients étaient suivis pour une HTA.
- 2 patients avaient un Diabète type 2.

- 1 patient était suivi pour une polyglobulie.

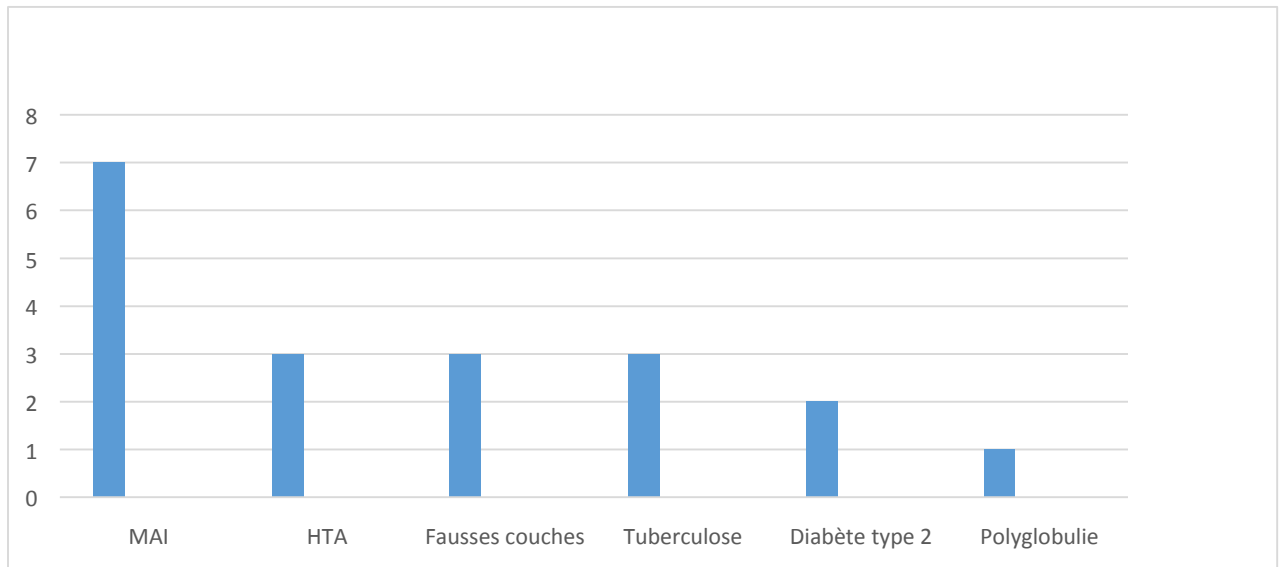


Figure 3 : Diagramme représentant les antécédents des patients de notre série

II. Caractéristiques cliniques

1. Le mode de révélation

Dans notre série, les manifestations cliniques observées initialement étaient très variables dominées par l'atteinte articulaire et l'atteinte cutanée.

- Les manifestations articulaires avaient constitué les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes, observées dans 83% (29 cas) ;
- Les manifestations cutanées étaient observées dans 21 cas soit 60%, comportant 13 cas de phénomène de Raynaud (37%), 9 cas des signes lupiques (25%) et 3 cas de sécheresse cutanéomuqueuse (8,5%).
- Les myalgies étaient observées chez 8 patients soit 23%.
- Des signes généraux représentés par la fièvre ou l'asthénie étaient notés dans

19 cas soit 54% des patients.

- D'autres modes de révélation étaient notés avec 1 cas d'hématémèse, 1 cas de dyspnée, et 1 cas de céphalées.

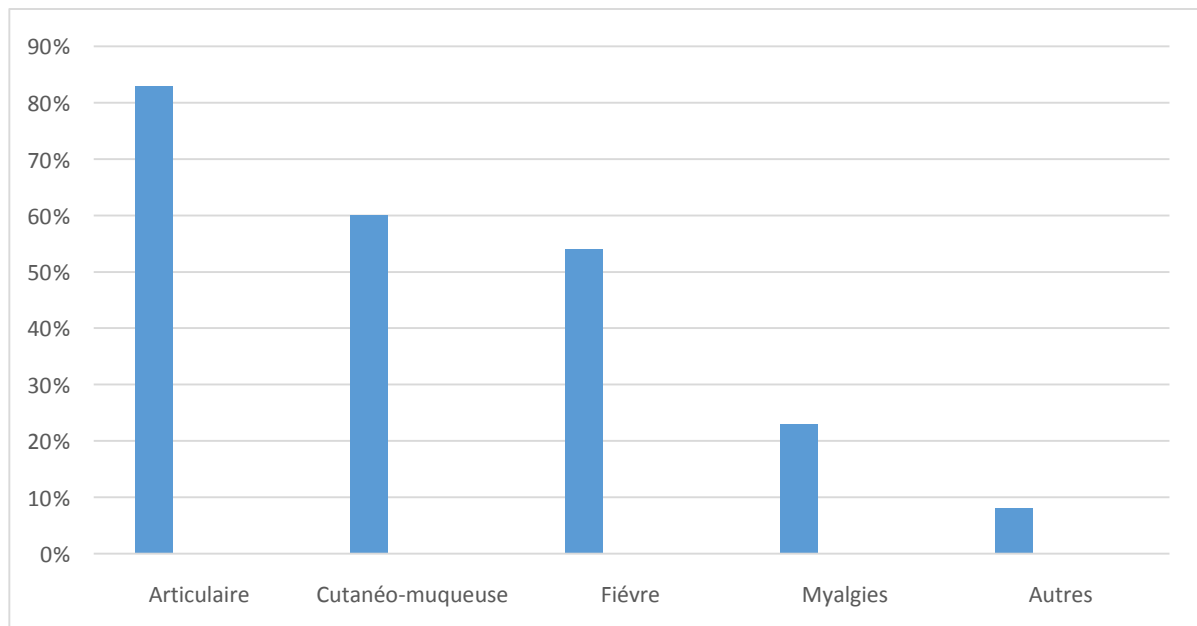


Figure 4 : Répartition des signes révélateurs chez les patients de notre série

2. Signes cliniques au moment du diagnostic

a. Signes généraux

Dans notre série les signes généraux étaient présents chez 60% des patients :

- La fièvre était rencontrée chez 9 patients, ce qui représente 25 % des cas.
- L'asthénie accompagnait cette fièvre dans 19 cas soit 54 %.
- L'amaigrissement a été observé chez 12 patients, soit 34 %.

b. Atteinte rhumatologique

L'atteinte articulaire était présente chez 29 patients, soit 83%, elle était répartie comme suit :

- Selon la forme : 26 cas d'arthralgies contre 3 cas d'arthrite.
 - Selon l'horaire se survenue : de type inflammatoire dans 25 cas (87%), de type mixte dans 3 cas et de type mécanique dans 1 seul cas.
 - Selon la topographie : 21 cas intéressant les moyennes articulations (72 %) ,18 cas ayant une atteinte des grosses articulations (62%),15 cas d'atteinte des des petites articulations (51%).
 - Selon la sévérité : dans 11 cas (38%), l'atteinte était sévère et associée à des déformations ou à une raideur.
- Des ténosynovites ont été rapportées dans 5 cas.
- La radiographie des mains a montré une déminéralisation diffuse chez 9 patients, soit 12% des cas.

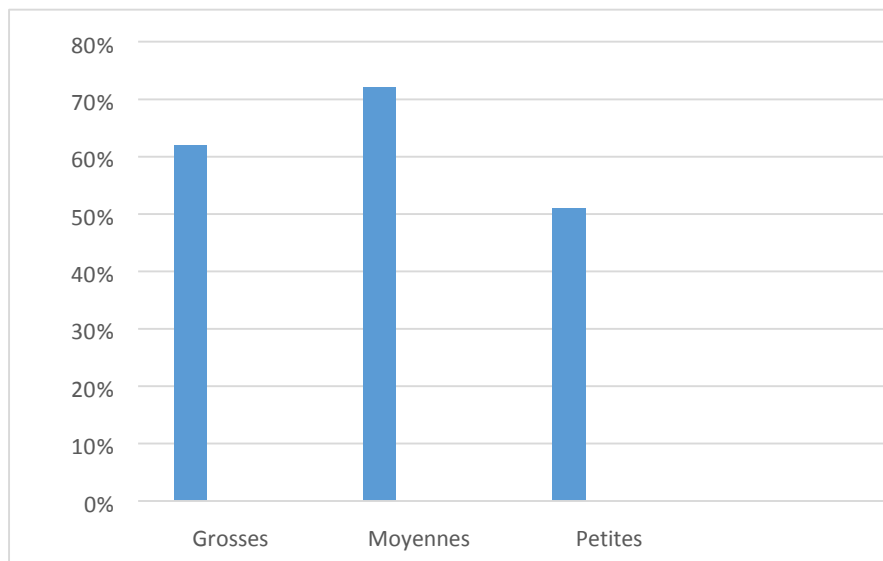


Figure 5 : Répartition de l'atteinte articulaire selon la topographie

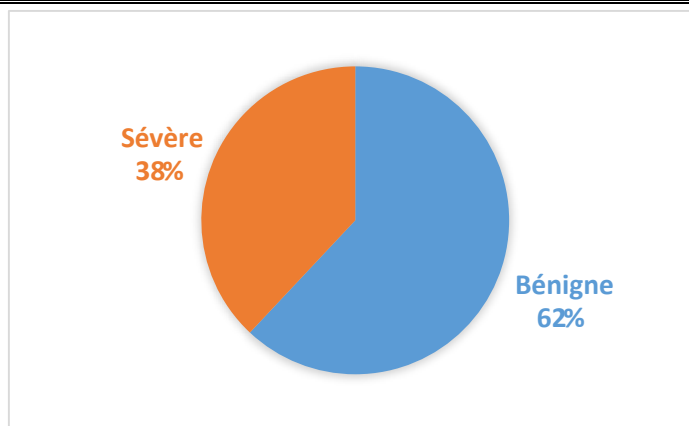


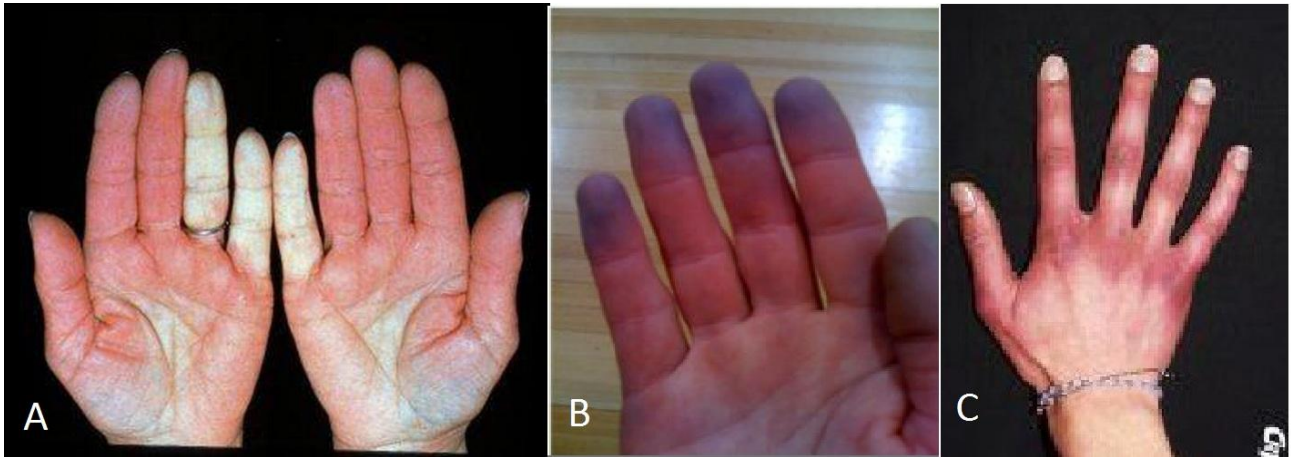
Figure 6 : Répartition de l'atteinte articulaire selon la sévérité

c. Atteinte cutanéomuqueuse

L'atteinte cutanée était présente chez 31 patients, soit 88,5% des cas, ses manifestations étaient très diverses, représentées dans le tableau-II.

Tableau II. Répartition des manifestations dermatologiques dans notre série.

Atteinte cutanéomuqueuse		Nombre	Pourcentage
Non spécifique d'une connectivite	Phénomène de Raynaud	16	52%
	Tuméfaction des doigts	12	39%
	Alopécie	6	19%
	Syndrome sec	16	52%
Lupique	Rash malaire	16	52%
	Photosensibilité	9	29%
	Plaques discoïdes	5	17%
	Erythème palmo-plantaire	1	3%
Sclérodermie systémique	Sclérodactylie	16	52%
	Atteinte du visage	13	42%
	Microstomie	10	32%
	Sclérodermie cutanée diffuse	8	26%
	Télangiectasies	4	13%
Dermato-poly-myosite	Télangiectasies	3	10%
	Erythème péri orbitaire	4	13%
	Papules de Groton	3	10%
		1	3%



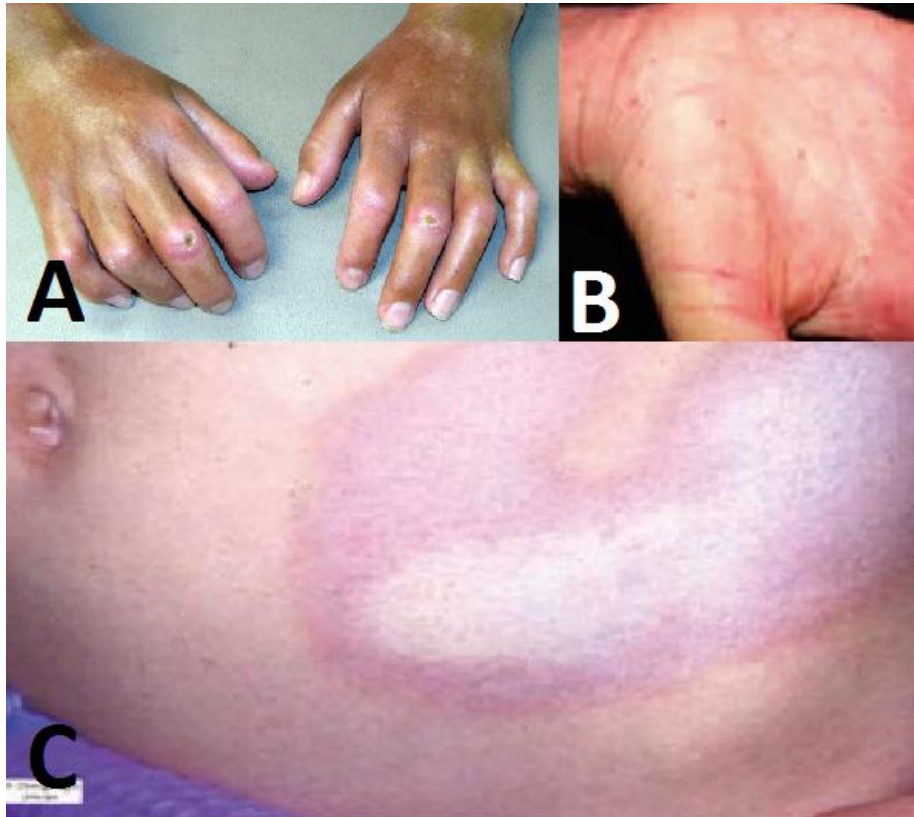
A: Phase syncopale ; B: Phase asphyxique ; C: Phase hyperhémique

Figure 7. Le phénomène de Raynaud dans ses trois phases



A: rash malaire ; B : plaques discodes

Figure 8. les lésions dermatologiques d'allure luoiques



A: Sclérodémie des mains ; B: Télangiectasies ; C: Sclérodémie diffuse de la peau

Figure 9 : Les lésions dermatologiques caractéristiques de la sclérodémie systémique



A: Erythème heliotrope ; B: Papules de grotton

Figure 10 : Les lésions dermatologiques de la dermato-myosite

- L'atteinte des muqueuses a été confirmée par la biopsie des glandes salivaires objectivant un syndrome de sec dans 16 cas.

La biopsie cutanée a contribué au diagnostic dans 3 cas en objectivant une sclérose cutanée chez 2 patients et des lésions d'allure lupique chez un seul patient.

d. Atteinte musculaire

L'atteinte musculaire était présente dans 11 cas, soit 32%, se manifestant par :

- des myalgies et des courbatures dans 9 cas;
- un déficit proximal dans 10 cas.

La biopsie musculaire a montré un aspect caractéristique de myosite dans 8 cas

e. Atteinte rénale

L'atteinte rénale a été retrouvée dans 14 cas, soit 40%, avec :

- 12 cas de protéinurie, révélant un syndrome néphrotique dans 5 cas;
- 3 cas d'insuffisance rénale ;
- 2 cas d'hématurie ;
- 1 cas d'HTA maligne

La ponction biopsie rénale a été réalisée chez 12 de nos patients. Elle a montré une glomérulonéphrite sévère membrano-proliférative chez 8 patients soit (23%) et des lésions bénignes chez 4 patients.

f. Atteinte pleuropulmonaire

L'atteinte pulmonaire était présente chez 14 patients soit 40% des cas, représentée essentiellement par :

- Une dyspnée dans 11 cas,

- Un épanchement pleural liquidien dans 6 cas.
- Une toux dans 6 cas,

La radiographie et la TDM thoracique ont objectivé un syndrome interstitiel dans 10 cas, soit 14% des patients.

g. **Atteinte neuropsychiatrique**

L'atteinte neuropsychiatrique a été objectivée chez 10 patients (29%), dont :

- 5 patients se plaignant de céphalées,
- 3 cas présentant des troubles de conscience,
- 4 cas ayant un déficit neurologique focal,
- 2 cas ayant des paresthésies,
- Et un patient présentant des hallucinations.

La TDM cérébrale était anormale chez 4 malades.

Dans notre série, l'Electro-myoneurographie a été réalisée chez 12 patients objectivant 8 cas de d'atteinte myogène et 2 cas d'atteinte neurogène. Elle était normale dans 2 cas.

h. **Atteinte cardiaque**

L'atteinte cardiaque a été notée chez 8 patients (23%) :

- Une péricardite, retrouvée chez 5 patients, dont 1 cas de tamponnade ;
- Une insuffisance cardiaque chez 2 patients ;
- Une atteinte valvulaire chez 1 seul patient.

i. **Atteinte digestive**

Dans notre série, 29% des cas avaient une atteinte digestive sous forme de :

- Dysphagie dans 5 cas,
- Diarrhées chroniques dans 4 cas,
- Douleurs abdominales chroniques dans 4 cas,
- Ictère dans 3 cas

- Hémorragie digestive haute rapportée dans un seul cas

L'exploration des signes digestifs par une échographie abdominale a montré une hépatomégalie chez 3 patients.

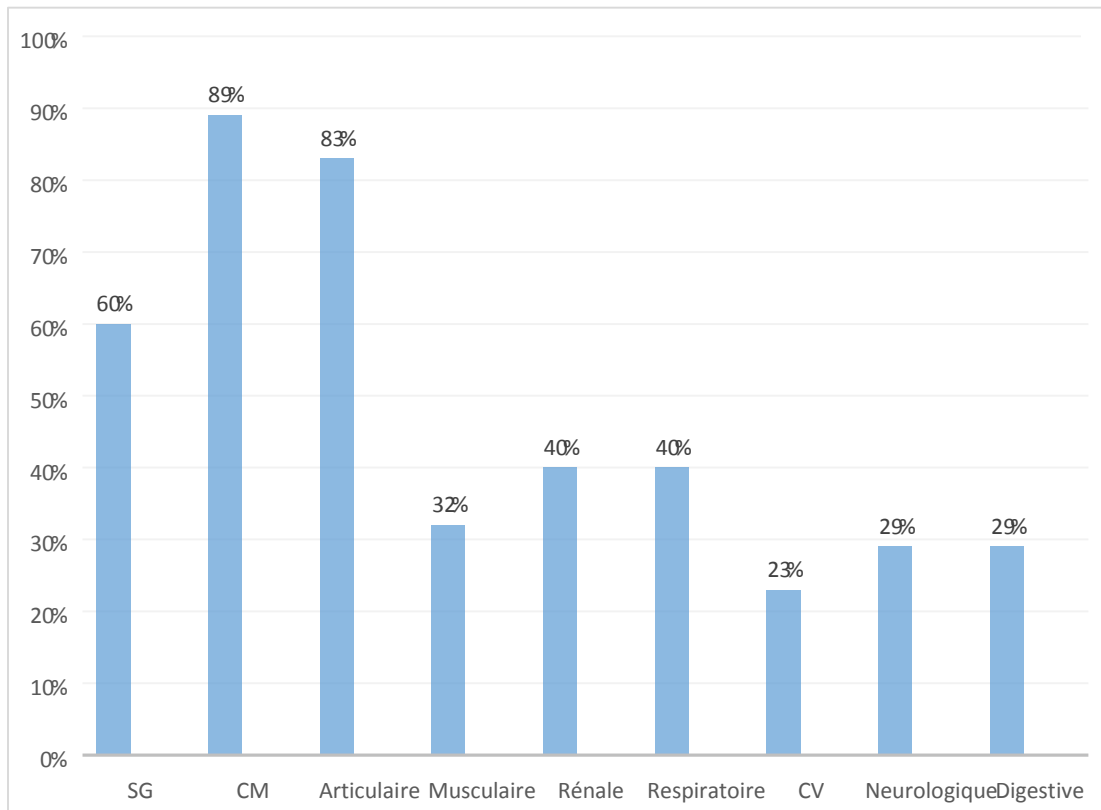


Figure 11 : Digramme montrant la fréquence des atteintes dans notre série

III. Caractéristiques biologiques et immunologiques

1. Atteinte hématologique

L'atteinte hématologique était dominée par des cytopénies, observées chez 75% des patients réparties comme suit :

- L'anémie a été mise en évidence chez 20 patients, soit 57 % des cas, elle était de type normochrome normocytaire dans 11 cas, dont 2 cas d'anémie auto-immune (test de coombs positif) et hypochrome microcytaire dans 9 cas.
- La thrombopénie était présente chez 7 patients, soit 20% des cas.
- Tandis que l'atteinte de la ligne blanche était dominée par la lymphopénie, notée chez 11 patients, soit 31% des cas, suivie de la leucopénie, présente chez 6 patients, soit 18% des cas, puis l'hyperleucocytose retrouvée chez 3 patients, soit 9% des cas.

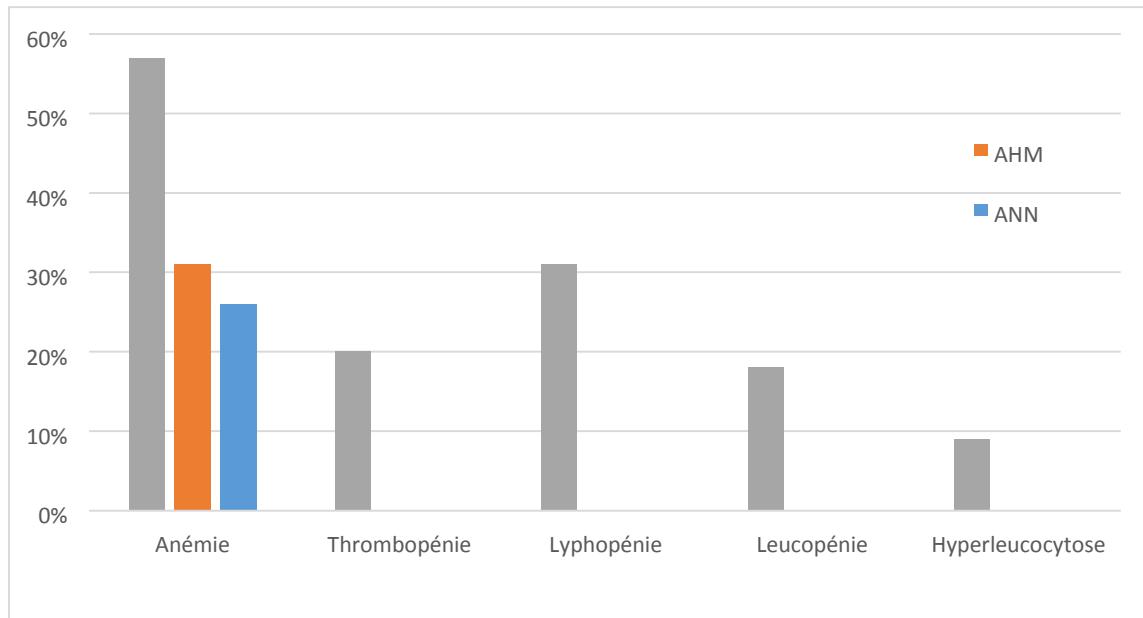


Figure 12 : Répartition des anomalies hématologiques chez les patients de notre série

AHM : Anémie hypochrome microcytaire ; ANN : Anémie normo chrome normocytaire

2. Syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire a été retrouvé chez 88,5% des patients correspondant à une accélération de la VS, notée chez 31 patients soit 88,5% des cas, et une augmentation de la CRP dans 72% des cas.

3. Résultats immunologiques

a. Les anticorps anti nucléaires

Dans notre série les anticorps anti nucléaires (AAN) ont été mis en évidence chez 31 patients, soit 87% des cas. L'aspect à l'IFI était dominé par le type moucheté.

Il faut décrire le détail des aspects des AAN, avec le titre

b. **Les Anticorps anti U1-RNP**

Parmi les 21 cas ayant bénéficié de la recherche des Ac anti-U1-RNP, ceux-ci étaient positifs dans 13 cas, soit 62%, Leur taux variait entre 5 et 100 UI/ml avec une moyenne de 39 U/ml.

Le tableau suivant met en évidence la corrélation clinique avec la positivité des anticorps anti U1-RNP :

Tableau III. Fréquence des atteintes en fonction de la positivité des anticorps anti-RNP

Manifestations cliniques	Pourcentage chez les patients Anti-U1RNP positif	Pourcentage général de l'étude
Systémique	62%	60%
Cutanéomuqueuse	93%	89%
- Raynaud	77%	52%
- Signes lupique	54%	59%
- Signes de la Sclérodemie systémique	69%	52%
- Signes de la Dermato-poly-myosite	15%	13%
- Syndrome sec	38%	52%
Articulaire	86%	89%
Musculaire	38%	32%
Pleuropulmonaire	54%	40%
Cardio-vasculaire	38%	23%
Rénale	38%	40%
Digestive	46%	29%
Neurologique	30%	29%
Hématologique	86%	75%

c. **Les Anticorps anti-chromatines**

• **Anticorps anti-DNA natifs**

Les Ac anti-DNA natifs étaient positifs chez 18 patients soit 52% des cas, associés aux anticorps anti U1-RNP dans 9 cas sur 13 (69%).

d. Les autres anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA)

Ces anticorps étaient essentiellement représentés par :

- Les anti-Sm, positifs dans 8, soit 23%
- Les anti SSA : positifs dans 13 cas, soit 37%
- Les anti SSB : positifs dans 6 cas soit, 17 %
- Les anti Sm-RNP : positifs dans 6 cas, soit 18%, dans tous les cas ils étaient associés aux anticorps anti U1-RNP.
- Les anti-Scl70 : positifs dans 3 cas, soit 8% des cas, n'ont pas été associés aux anti U1-RNP dans notre série.

Les différents profils des Ac anti-ENA observés chez les patients de notre série sont regroupés dans le tableau-IV.

e. Autres auto-anticorps

- Le facteur rhumatoïde a été mis en évidence chez 5 patients, soit 14% des cas
- Les anti-CCP étaient présents dans 6 cas soit chez 18% des patients
- Les ANCA : étaient positifs dans 2 cas, soit 5%, associés aux Anti U1-RNP.

Tableau IV. profils des anticorps anti-ENA chez les patients de notre série

Profils en auto-anticorps	Nombre de cas	Pourcentage (%)
RNP	13	37,2
Sm	6	17,1
SSa	13	37,2
SSb	6	17,1
RNP+Sm	6	17,1
RNP + SSa	8	22,9
RNP+SSb	3	8,6
SSa+SSb	6	17,1
SSa+SSb+RNP	3	8,6
Sm + RNP + SSa + SSb	1	2,9
Sm +RNP + SSa	5	14,3

III. Evolution

L'évolution de la maladie chez nos patients était :

- Favorable avec rémission plus ou moins complète des symptômes chez 10 patients, soit 28,5% des cas.

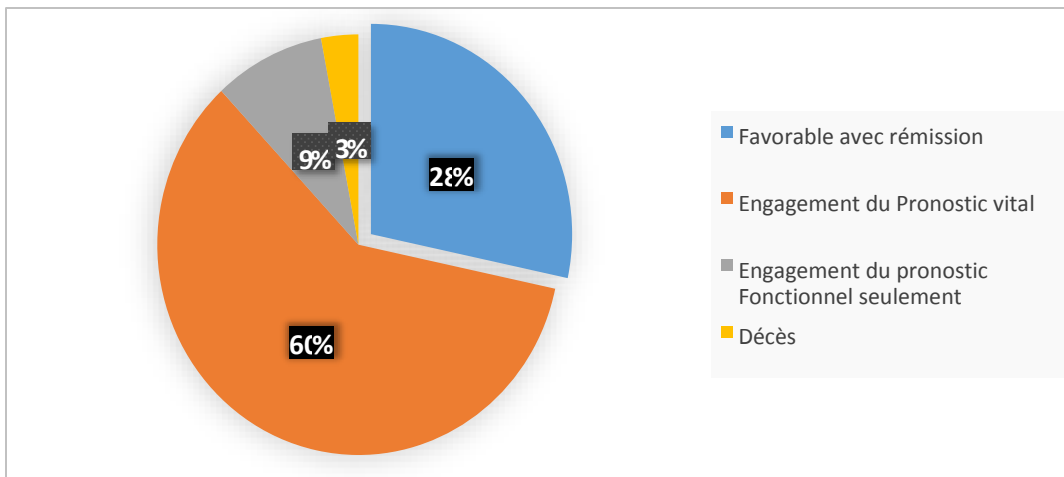


Figure 13. Diagramme résumant le pronostic de nos patients

- Défavorable avec un engagement du pronostic fonctionnel dans 14 cas, soit 40 % des cas représenté par : un syndrome sec dans 12 cas, une arthrite sévère dans 7 cas , une sclérodactylie dans 7 cas et persistance du phénomène de Raynaud dans 6 cas (Figure 11).

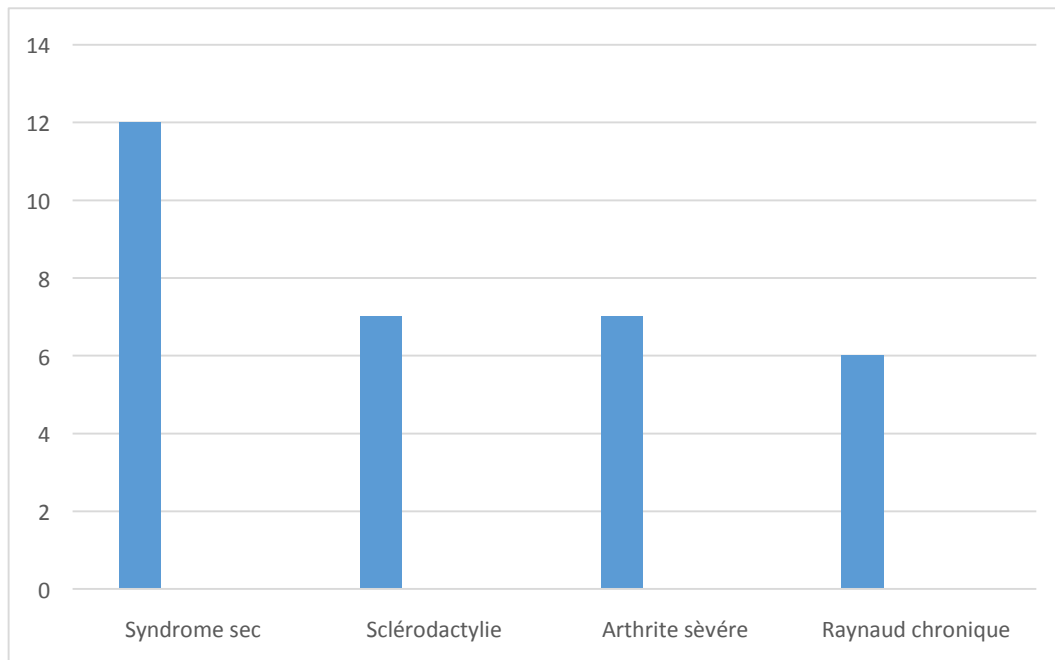


Figure 14. Répartition des patients selon le pronostic fonctionnel

- Défavorable avec engagement du pronostic vital dans 21 cas soit 60%. L'atteinte la plus fréquente était l'atteinte rénale, observée chez 8 patients soit 22%, suivie par l'atteinte pulmonaire, notée chez 5 patients (15%), l'atteinte œsophagienne chez 6 cas (18%), l'atteinte cérébrale chez 8 patients (22%), la thrombopénie profonde chez 4 patients (12%), et l'atteinte cardiovasculaire chez 2 patients (5%).

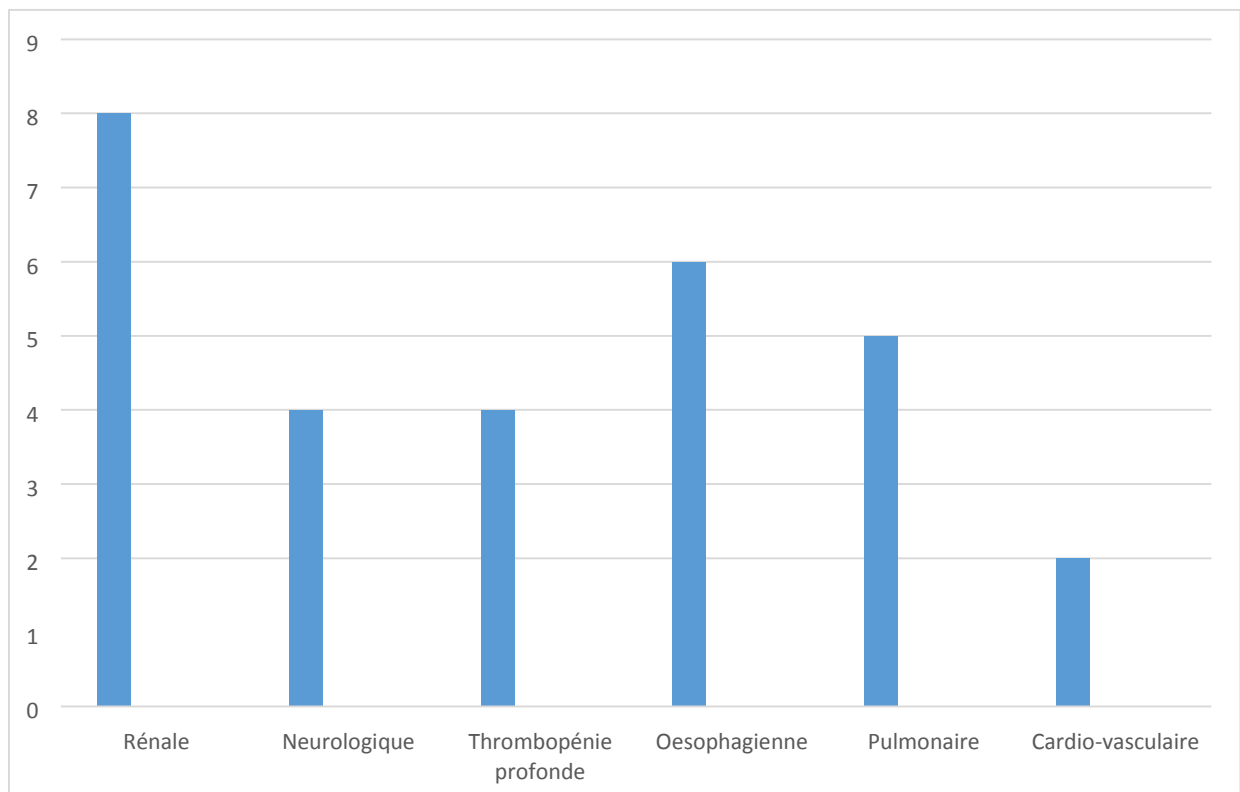


Figure 15. Répartition des atteintes engageant le pronostic vital chez les patients de notre série

Nous déplorons 1 seul décès survenue chez une patiente de 33 ans, à cause d'une infection broncho-pulmonaire et HTAP après un suivi de 8 ans.

DISCUSSION

I. Généralités

1. Historique et nomenclature :

Parmi les connectivites majeures bien définies il est admis que ces maladies de système peuvent s'associer, s'intriquer, se succéder ou donner lieu à des formes de chevauchement, plus ou moins facile à classer (over lap syndrome des anglo-saxons).

C'est parmi ces connectivites intriquées et/ou mal classables que Sharp et al., en 1969 et 1972, ont isolé une nouvelle entité nosologique qu'ils ont appelé « Mixed Connective Tissue Disease »(MCTD) ou connectivite mixte[4]. Pour Sharp et al., la MCTD regroupait d'emblée et en proportion variable des signes de connectivites bien définis. La grande particularité de cet ensemble syndromique est de s'associer à la présence d'un titre élevé d'une variété d'auto - anticorps dirigés contre une ribonucléoprotéide (RNP) plus précisément l'une des sous-unités protéiques U1 RNP[4].

Dès 1974, Appelboom, Kahn et Peltier ont isolé sous l'éponyme « syndrome de Sharp » un tableau bénin et limité fait d'un syndrome de Raynaud, des manifestations poly-articulaires inflammatoires avec doigts boudinés, de myalgies avec une éventuelle myosite ; mais sans manifestations viscérales évoquant une connectivite majeure[5].

L'évolution de ces syndromes limités s'est révélée variable. Parmi les 25 cas originaux 21 avaient une atteinte d'un organe majeur mais répondaient tous à la corticothérapie (1 mg/Kg de prednisone associé ou non à des agents alkylants) Certains sont restés bénins, d'autres ont vu survenir épisodiquement une manifestation systémique (séríte, trouble neurologique). Enfin la moitié des cas ont vu, brusquement ou progressivement, leur tableau se compléter par l'apparition d'une connectivite majeure (en général la maladie lupique, souvent grave), contre disant ainsi les attentes optimistes du Dr Sharp[6]. Il a fallu plus de 10 ans pour que Sharp reconnaisse que les

MCTD commençaient par un tel tableau limité et inclassable, ne se compliquant qu'ultérieurement par des signes de diverses connectivites.

Au début, écrit Sharp, « des symptômes mineurs tel que phénomène de Raynaud, arthralgies, myalgies et/ou mains gonflés, peuvent ne pas permettre de faire un diagnostic précis. Quand on suit ces patients des mois ou des années, ils peuvent développer d'autres manifestations morbides qui conduisent au diagnostic de MCTD. Dans son étude longitudinale, 60% des patients ont eu un tel tableau limité. Ce tableau a reçu l'appellation UCTD (Undifferentiated Connective Tissue Disease)[4] .

On peut conclure d'après ces notions que :

- Le syndrome de Sharp représente un tableau bénin et limité fait d'un syndrome de Raynaud, de manifestations poly-articulaires inflammatoires avec doigts boudinés, de myalgies avec une éventuelle myosite ; mais sans manifestations viscérales.
- Une connectivite mixte constitue un syndrome de Sharp associée à des atteintes viscérales.
- Le syndrome de chevauchement est l'association au moins deux maladies différenciées par leurs critères.
- Connectivites indifférenciées sont des connectivites qui ne sont pas encore classables dans une entité définie.

La plupart des séries de la littérature ne font pas de différence entre les différentes dénominations, étant donné que la prise en charge thérapeutique et évolutive est la même [7].

2. Données épidémiologiques

La diversité qui existe entre les différentes classifications et critères de diagnostic ont conduit à un manque terrible des données épidémiologiques ainsi qu'une grande discordance entre les différentes études.

L'incidence dans la population méditerranéenne de la connectivite mixte n'est pas connue, cependant une étude faite à Rabat en 2012 a estimée l'incidence hospitalière à 1 sur 5000[7].

Une étude faite en 2008 au Norvège a estimé la prévalence de la CM à 3,8 sur 100 000 avec une incidence annuelle à 2,1 sur 1 million par an [6].

La connectivite mixte touche la femme de manière prédominante (sex-ratio femme/homme de 16/1 à 79/1)[8],[9]. La majorité des cas surviennent entre la deuxième et la troisième décade de la vie

Concernant notre étude, l'âge des patients variait entre 17 et 65 ans avec une moyenne, d'âge de 42 ans , en accord avec plusieurs séries européennes , asiatiques et américaines qui rapportent des moyennes d'âge situées entre 34 et 48 ans (tableau-V). Elle est cependant Largement inférieure à une étude faite en Finlande en 1990.

Tableau-V : Age moyen des patients selon les différentes séries

Série	Moyenne d'âge
Lundberg et Al, n=17, 1992, Suède [10]	34
Piirainen et al, n=23, 1990, Finlande [11]	59
Gendi et al, n=35 , 1995 , Angleterre [12]	42,3
Cappelli et Al , n=161 , 2012, Italie [13]	40
Ungprasert et Al , n=50 , 2014 les états unis [14]	48
Burdet et Al , n=47 , 1999 , les états unis [15]	31
Yuichiro et Al , n=30 ,2012 , Japon , [16]	38
Gunnarsson et Al ,n=112 , 2016, Norvège [17]	44
Notre Série	42

La connectivite mixte est une pathologie connue à nette prédominance féminine. Le sexe ratio femme/homme est cependant variable avec une large disparité selon les pays et selon les populations comme le montre le tableau-VI. La plupart des séries rapportent un sex-ratio F/M entre 3,3 et 11,1 qui concorde avec notre série ou le sexe ratio était de 7,75.

Tableau VI. Sex-ratio selon les différentes séries

Séries	% des filles	Sex-ratio F/H
Lundberg et Al, n=17, 1992, Suédé [10]	79,3	3,8
Piirainen et al, n=23, 1990, Finlande [11]	78,2	3,6
Gendi et al, n=35 , 1995 , Angleterre [12]	91,3	10,5
Cappelli et Al , n=161 , n=161 , Italie [13]	91,5	11,1
Ungprasert et Al , n=50 , 2014 les états unis [14]	84	5,25
Burd et Al , n=47 , 1999 , les états unis [15]	91	10
Yuichiro et Al , n=30 ,2012 , Japon, [16]	-	-
Gunnarsson et Al ,n=112 , 2016, Norvège [17]	76,7	3,3
Notre Série	89	7,75

3. Facteurs étiopathogéniques

De nombreux facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires sont incriminés dans la physiopathologie des connectivites mixtes. Ici nous traiterons essentiellement les facteurs immunologiques.

a. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES:

- **Les anti U1-RNP:**

Les antigènes cibles font partie d'un constituant du noyau cellulaire appelé spliceosome dont la fonction est de permettre la maturation d'acides ribonucléiques pré-messagers (pré-mRNA) en acides ribonucléiques messagers (mRNA). Le

spliceosome contient des petites ribonucléoprotéines appelées snRNP (Small nuclear RiboNucleo-Protein) constituées de l'association d'acides ribonucléiques (RNA) et de polypeptides. Ces acides ribonucléiques sont de petite taille, dénommées snRNA (small nuclear RNA) et riches en uridine (U sn RNA). Il existe plusieurs types d'U snRNA identifiés de "U1 sn RNA à U13 snRNA".

Le concept central du syndrome de Sharp repose sur la réponse immune dirigée contre un constituant du noyau cellulaire, la ribonucléoprotéide U1 (U 1 - RNP), phénomène qui se traduit par la présence d'anticorps antinucléaires d'aspect moucheté à l' IF et d'anticorps anti (U 1) sn RNP .Nous savons à présent que cette réponse immune est plus complexe et diversifiée puisque l' on peut détecter dans le sérum de ces patients non seulement des anticorps dirigées contre les U1- RNP ,mais aussi contre le U1 RNA et contre d'autres RNPs .cette réponse immune constitue un profil sérologique distinct de ceux retrouvés dans les autres connectivites. La présence d'un anticorp anti U1 RNP est un des critères diagnostiques ; il est présent chez 100 % des malades[18,19,20].

- **Extension antigénique :**

Après l'apparition d'un premier complexe antigène / auto -anticorps, la réponse immunitaire se diversifie selon un principe d'extension antigénique. D'autres auto - antigènes structurellement proches et présents sur la même macromolécule deviennent la cible d'auto - anticorps. Ainsi en étudiant l'ordre d'apparition des auto - anticorps dans la connectivite mixte il est constaté que les anticorps anti U1 RNP - 70 KD apparaissent en premier, suivi des anti U1 RNP - SmB. Après extension antigénique apparaissent les anti U1 RNP-A, C et SmD [21,22].

La connectivite mixte peut être associée à divers auto-anticorps [12,15,23,24] :

- Les anticorps anti-nucléaires sont présents dans 97 % des cas à des taux élevés, généralement supérieurs à 1/2560[12].

- Les anticorps anti-DNA natifs et anti-Sm sont rares, ils sont retrouvés respectivement dans 16 et 3 % des cas.

- Le facteur rhumatoïde est présent dans 57 % des cas.

- Les anticorps anti-phospholipides de type anti-cardiolipine sont retrouvés dans 7 à 15 % des séries.

- La présence d'anticorps anti-Scl 70 traduit un chevauchement avec la sclérodémie systémique, les anticorps anti SSA et anti SSB sont présents en cas d'un chevauchement avec le syndrome de Gougerot Sjögren

b. Développement de la réponse immunitaire :

L'immunité humorale n'est pas suffisante pour induire des lésions tissulaires dans la connectivite mixte.

i. Rôle des lymphocytes T:

Les lymphocytes T semblent essentiels pour le développement et l'extension d'une réponse anti - RNP significative dans la connectivite mixte [25]. Des modèles murins montrent que le transfert de lymphocytes T réactifs aux sn RNP suffit à induire l'apparition d'anticorps anti - RNP[26]. Chez l'homme, des lymphocytes T réactifs aux sn RNP - 70 KD, B et D ont été retrouvés parallèlement à la présence d'anticorps anti - RNP. Ces lymphocytes T présentent un phénotype helper (CD 4 +, CD 3 +, exprimant les TCR de surface) et produisent des cytokines jouant un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire B [25].

ii. Rôle des lymphocytes B:

Après présentation des antigènes par les lymphocytes T, les lymphocytes B activés secrètent des Ig G spécifiques des auto - antigènes conduisant à la réponse immunitaire. les lymphocytes B continuent à être activés tant qu' ils sont au contact

des auto - antigènes et sous l' action des lymphocytes T. Dans certains cas, les auto - anticorps produits, en association aux lymphocytes T activés sont capables d'engendrer des lésions tissulaires et l'expression clinique d'une connectivite[27].

Chez certains patients le taux des anticorps anti RNP décroît au cours du temps, cette phase est précédée par une restriction de l'hétérogénéité des auto - anticorps. Ces patients peuvent entrer dans une phase de rémission prolongée, alors que d'autres maintiendront des taux d'anticorps élevés et une maladie active [27].

iii. Rôle de l'immunité innée :

Les TLR (Toll like receptor) sont impliqués dans l' immunité innée pour la défense cellulaire virale et bactérienne. Ils reconnaissent des particules bactériennes ou virales et stimulent l' immunité cellulaire. Certains TLR reconnaissent les doubles brins d' ARN (TLR 3) et d' autres les simples brins (TLR 7 et 8). Leadbether et al[28] .ont démontré que les antigènes nucléaires et apparentés ont la capacité d'activer la production d'anticorps par les lymphocytes B via une cascade de réactions impliquant le TLR 9. Dans les suites, Hoffman et al. ont mis en évidence que l' U1 RNA est capable de déclencher une activation de l' immunité cellulaire via le TLR 3. l' association lymphocyte B / TLR 7 entraîne une stimulation de lymphocytes B auto réactifs[29].

c. Facteurs génétiques

Plusieurs facteurs génétiques ont été incriminés dans le processus de développement de la connectivite mixte, particulièrement les gènes du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) ou HLA (Human Leucocyte Antigen).

il a ainsi rapporté une association étroite entre le développement d'anti-U1RNP 70 KD et la présence de HLA DR4 et DR2 chez 85% des patients [8,2930] U1 RNP et anti U1 RNA possèdent les molécules HLADR4 ou DR2 [30].

Gendi et al[12]. soulignent que HLA-DR5 est plus souvent présent chez les patients ayants un tableau initial de connectivite mixte et évoluant vers une sclérodermie. Les patients ayant un tableau de connectivite mixte sans modification au cours du temps sont plutôt HLA-DR4. Enfin ce même auteur souligne l'association entre fibrose pulmonaire chez les patients souffrant de connectivite mixte et l' HLA DR3.

L'haplo type A1 B8 DR3 n'est augmenté que dans les CM « lupiques ». Il existe un probable excès de phénotype hétérozygote Gm1/Gm3 des chaînes lourdes des immunoglobulines. Les anti-68 kD seraient associés à HLA-DR4 et DRW 35 et peut-être à l'haplo type Gm1, 3/Gm5, [21].

Les particularités du CMH semblent donc responsables d'une sélection antigénique à l'origine d'une réponse auto - immunitaire particulière et d'une forme clinique particulière de la maladie.

d. Facteurs exogènes

WINFIELD et AL. ont montré que la procainamide pouvait susciter l' apparition d'anticorps anti -RNP, mais sans qu' un tableau de connectivite mixte n' apparaisse[31] . Dans la série de KUMAGAI décrivant diverses connectivites après prothèses mammaires, il y a trois connectivites mixtes [32].

KAHN et AL. ont rapporté quatre patients dont le syndrome de Sharp a débuté après une exposition prolongée aux monomères vinyliques[33]. Quelques cas de connectivite mixte ont également été rapprochés d'une exposition à la silice[34].

La question d' une liaison des connectivites mixtes avec certains virus a été soulevée : cytomégalo virus (CMV)[35], virus influenzae B[36] , virus humain

lymphotrope T de type1 (HTLV1)[37] , voire de l' immunodéficience humaine (VIH) [37,38].

Au total :

Au départ, un facteur déclenchant (infection virale, exposition à la silice...) engendre de grandes quantités de matériel apoptique notamment des RNP modifiées.

En raison d'un défaut d'élimination de ce matériel, il en résulte une activation de l'immunité innée et une reconnaissance par des auto - anticorps. Ceci active les lymphocytes B, entraîne une opsonisation des antigènes - anticorps.

Chez un sujet ayant un CMH compatible, la présentation des antigènes aux lymphocytes T permet leur activation, et leur maturation en cellules effectrices ou en cellules mémoires.

Ces lymphocytes T produisent des médiateurs de l'inflammation, qui induisent une différenciation et une maturation des lymphocytes B. Les lymphocytes B secrètent des auto-anticorps fixant le complément, ceci est responsable des lésions tissulaires avec production de corps apoptiques, ce qui entretient la réaction auto-immune et déclenche la maladie, le schéma ci dessous récapitule ce mécanisme complexe.

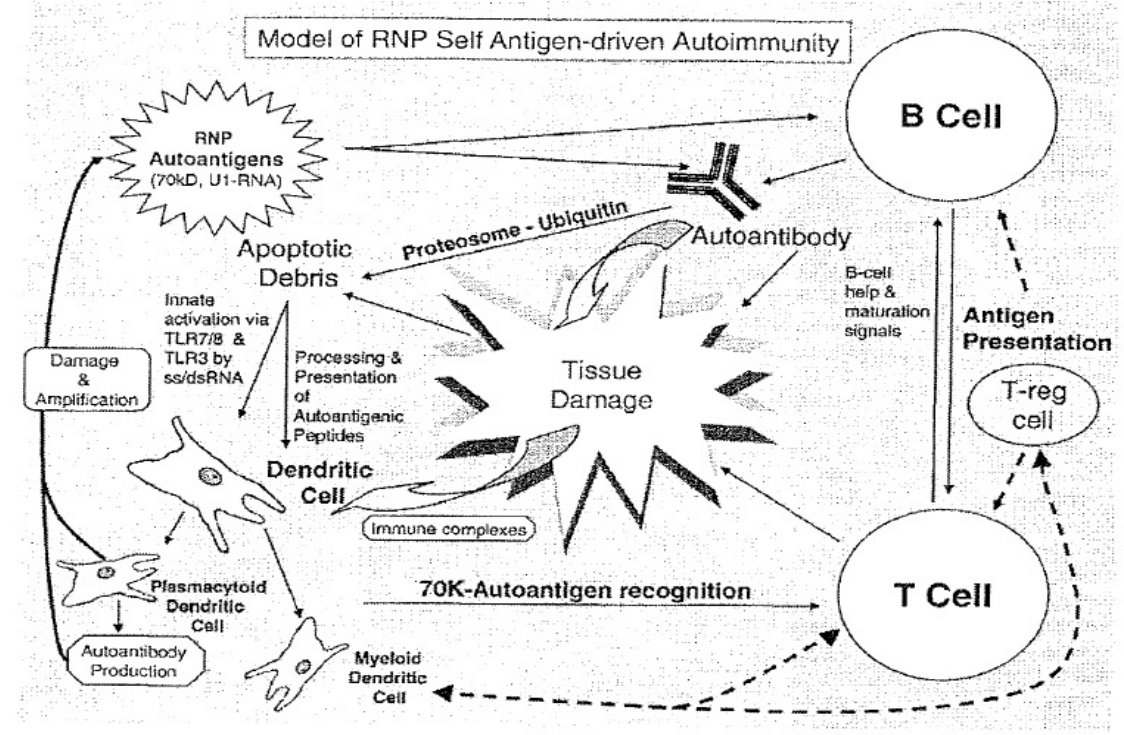


Figure 16 : Modèle immunopathogénique dans l'auto-immunité anti-RNP d'après Hoffman et al.[39]

4. Caractéristiques cliniques

a. Circonstances de découverte

La connectivite mixte peut se manifester d'emblée avec des signes cardinaux du LES, de la SSc, de la PR et de la PM/DM ou survenir de manière séquentielle dans le temps [40].

Les symptômes typiques initiaux associent syndrome de Raynaud, tuméfaction des mains avec aspect boudiné des doigts, et synovites.

b. Atteinte articulaire

L'atteinte articulaire est le signe de présentation initial du syndrome de Sharp dans 55% des cas[12]. Il s'agit d'une polyarthrite chronique bilatérale, symétrique, distale. Les articulations les plus fréquemment touchées sont les métacarpo-

phalangiennes, les inter-phalangiennes proximales 100%), les poignets (55%), les métatarso-phalangiennes (55%)[24].

Typiquement cette polyarthrite est peu invalidante, non destructrice et non déformante. Mais rarement peuvent évoluer vers des déformations destructrices[11].

Le liquide synovial est inflammatoire, à prédominance lymphocytaire. L'histologie synoviale est la présence d'une téno-synovite qui explique l'aspect boudiné des doigts[24].

c. Atteinte cutanéomuqueuse

a. Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud est présent chez 89% des patients atteints de MCTD. Il est souvent le signe précurseur de la maladie, souvent typique dans sa présentation, mais peut s'accompagner de troubles trophiques ou d'une discrète sclérodactylie, notamment en cas d'évolution vers une sclérodermie[4].

b. Autres signes cutanés

Plus rarement d'autres signes cutanés peuvent s'observer. Des atteintes ressemblant aux manifestations lupiques associent rash malaire, plaques discoïdes, alopecie, ulcérations génitales. Des atteintes ressemblant aux manifestations de la sclérodermie comprennent une sclérodactylie, et parfois une atteinte sclérodermiforme de la peau plus étendue[15]. Des atteintes semblables à la poly myosite/dermatomyosite existent notamment un rash violacé héliotrope.

c. Atteinte musculaire[9,11]

L'atteinte musculaire est présente chez 62% des patients à type de douleurs musculaires (myalgie, courbatures, faiblesse). Leur topographie est en générale proximale, avec un retentissement fonctionnel modeste. Il y a classiquement peu de signes électromyographiques ou biologiques. Cependant, des formes évoluant vers un

tableau de polymyosite existent .

d. Atteinte respiratoire

i. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

C'est une complication grave de la maladie qui menace le pronostic vital [15]. Son incidence varie suivant les études de 4 à 29% des connectivites mixtes [41,42]. L'HTAP serait la résultante de manifestations thrombotiques artérielles ainsi que d'une atteinte sclérosante vasculaire. La présence d'anticorps anti-phospholipides de type anti-cardiolipine est identifiée comme un facteur de risque dans le développement d'une HTAP et L'existence d'anomalies capillaroscopiques est corrélée à l'existence d'une HTAP[43] .

ii. Autres atteintes pulmonaires

L'atteinte pulmonaire est fréquente, elle peut toucher jusqu'à 85% des patients, et est souvent asymptomatique[44] . Les manifestations cliniques sont peu spécifiques associant dyspnée (16%), douleurs thoraciques (7%), toux (5%), anomalies auscultatoires. Elles peuvent traduire des atteintes pleurales (pleurésies, épaissement pleural), une atteinte interstitielle parfois fibrosante[9], des infiltrats alvéolaires ou une hémorragie intra-alvéolaire.

e. Atteinte cardio-vasculaire

Les péricardites aiguës sont fréquentes de l'ordre de 30% des cas [45]. L'évolution vers la tamponnade est rarissime, L'atteinte myocardique est le plus souvent secondaire à l'HTAP, mais il peut s'agir d'une authentique myocardite. Les autres atteintes cardiaques sont le prolapsus de la valve mitrale (26%) et l'hyperplasie intinale coronaire[45] .

Les troubles de la conduction sont évalués à 20% des cas[50] , souvent bénins ne mettent pas en jeu le pronostic vital.

Les atteintes myocardiques infra-cliniques semblent fréquentes 100% sur une série de 17 patients[47] .

En dehors du syndrome de Raynaud et de l'HTAP, l'atteinte vasculaire peut toucher l'aorte, les coronaires, les artères rénales et les surrénales[15] .

f. Atteinte gastro-intestinale

Un trouble de la motilité œsophagienne semblable à la sclérodermie touche près de 70% des patients et représente l'atteinte digestive la plus fréquente [48]. La manométrie œsophagienne révèle un apéristaltisme chez 17% des patients et un péristaltisme ralenti chez 43% des patients. Il en résulte des symptômes à type de pyrosis (48%), régurgitations, dysphagie(38%) et dyspepsie[48] .

L'atteinte hépatique est rarement rapportée mais, des cas d'hépatites chroniques ont été décrits[49]

g. Atteinte neurologique

Dix pourcent des patients porteurs d'une connectivite mixte ont une manifestation neurologique[50]. L'atteinte du système nerveux peut être centrale ou périphérique. La symptomatologie est rarement sévère, la plus commune étant une neuropathie trigéminal. Il peut s'agir de céphalées, de comitialité, de déficits focaux, d'atteinte médullaire, de méningite aseptique, de trouble des fonctions supérieures[51].

h. Atteinte rénale

L'atteinte rénale affecte 10 à 20% des patients selon les séries. Sur le plan histopathologique il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse asymptomatique ou pouvant entraîner un syndrome néphrotique. Des atteintes plus sévères existent[52].

Dans la série de Burdt et al[15]. 11 % des patients présentent une glomérulonéphrite de stade III, IV, ou il est démontré que le taux d'anticorps anti-RNP/anti-Sm est inversement lié à la fréquence de l'atteinte rénale définie par une protéinurie d'au moins 1.5 g/24h et une altération de la fonction rénale. Il en résulte le concept de protection rénale des anticorps anti-(UI)-RNP.

i. Comparaison des études cliniques

Le tableau suivant présente une synthèse de l'expression clinique de la connectivite mixte à travers le monde et les confronte aux résultats de notre série.

Tableau VII. : Profil clinique selon les différentes séries

Etude	Piirani[11]	Lundenberg[10]	Gunnarsson[17]	Gendi[12]	Capelli[13]	Burdt[15]	Ungprasert[14]	Yuichiro[16]	Notre série	Total
Effectif	N=23	N=17	N=112	N=39	N=161	N=47	N=50	N=30	N=35	N=514
Pays	Finlande	Suède	Norvège	Angleterre	Italie	USA	USA	Japon	Maroc	Pourcentage
Arthrite /arthralgies	23	17	88	31	119	45	43	29	29	424 (82,5%)
Raynaud	23	16	110	39	150	45	40	-	16	439 (90,7%)
Myosite/myalgies	18	9	36	9	-	24	12	-	11	119 (37%)
Sclérodactylie	13	6	38	17	47	23	7	11	13	175 (34%)
Eruption cutanée	10	8	45	25	32	20	34	-	22	196 (40,5%)
Atteinte œsophagienne	3	3	56	28	56	32	13	-	5	206 (42,5%)
Péricardite/pleurésie	5	3	28	15	35	20	3	7	6	122 (23,7%)
Atteinte pulmonaire	0	5	44	10	46	31	10	4	10	160 (31,1%)
Atteinte rénale	5	5	3	7	11	5	0	3	14	53 (10,3%)
Atteinte neurologique	2	6	-	11	9	8	0	-	10	46 (12,3%)

5. Caractéristiques biologiques

a. Biologie générale

Les signes biologiques sont peu spécifiques et peuvent se voir dans d'autres connectivites. Ils associent une syndrome inflammatoire (élévation VS, PCR), une anémie dans 75% des cas, parfois secondaire à une hémolyse, une leucopénie/lymphopénie dans 75% des cas qui tend à être corrélée avec le degré d'activité de la maladie[44] . Une thrombocytopénie est plus rare[4].

Il est fréquemment noté une hypergammaglobulinémie polyclonale en rapport avec la production d'auto-anticorps.

Concernant notre série le syndrome inflammatoire a été retrouvé chez 88,5% des patients correspondant à une accélération de la VS, notée chez 31 patients soit 88,5% des cas, et une augmentation de la CRP dans 72% des cas , ce constat est en accord avec les résultats vus dans la littérature.

Quant aux anomalies hématologiques ils étaient dominés par la cytopénie observées chez 75% des patients , dominés par l'anémie dans 57% des cas suivie par la lymphopénie chez 31% des patients et enfin la thrombopénie dans 20 % des cas , ces résultats sont assez proche de ceux observées dans la littérature.

b. Immunologie

En pratique quotidienne, l'étude des ANA nécessite une démarche dichotomique, comprenant tout d'abord un test de dépistage global des Ac puis un ou des tests spécifiques permettant leur identification (Ac anti-ADNn, anti-nucléosomes, anti-histones, anti-ENA) [53].

i. Dépistage des anticorps antinucléaires

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la technique de référence pour le dépistage des ANA. Elle repose sur l'utilisation de cellules HEp2 (Human Epithelial cell line type 2), dérivées d'une lignée tumorale (carcinome laryngé) dont les structures nucléaires sont reconnues par les Ac du patient [54]. Ces cellules offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, utiles à l'interprétation et à l'identification des différents types d'auto-Ac [55,56]. En pratique, les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules HEp-2 sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes. Les Ac fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué antiIgG humaine couplé à un fluorochrome . La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence. Le seuil de détection (ou de positivité) utilisé est généralement de 1/160 ème chez l'adulte et 1/80ème chez l'enfant .

Les aspects de fluorescence observés à l'IFI sont de type homogène, moucheté, nucléolaire, ou de type mixte associant deux voire trois aspects. Ces aspects de fluorescence peuvent être attribués à différentes spécificités antinucléaires . [56,57].

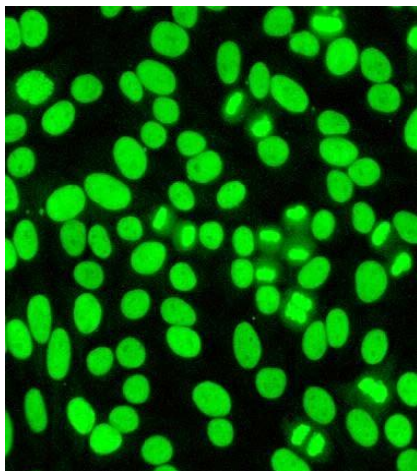


Figure 17 : Fluorescence nucléaire homogène

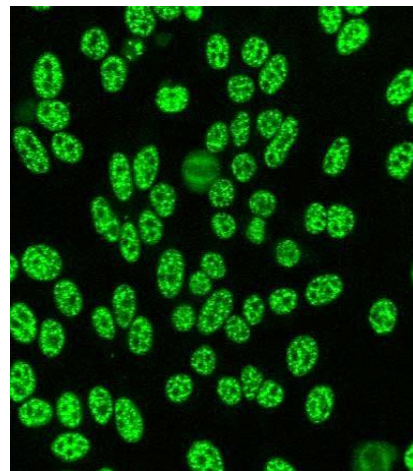


Figure 18 :Fluorescence mouchetée en faveur de la spécificité anti-U1-RNP

ii. Identification des auto-anticorps

Lorsque le test de dépistage est positif, il faut alors envisager l'identification des ANA.

Ces auto-Ac peuvent reconnaître un grand nombre d'épitopes distincts. Bien que la localisation et/ou l'aspect de la fluorescence ne permettent pas de préciser le ou les antigènes reconnus, ils permettent cependant une orientation diagnostique. En fonction de ces résultats et du contexte clinique, différents tests peuvent être pratiqués [53,58].

- **Identification des anticorps Anti-DNAn**

Les techniques les plus souvent utilisées pour la mise en évidence des Ac Anti-DNAn sont le test l'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), l'IFI sur *Crithidia luciliae* et le test de FARR. La sensibilité et la spécificité de ces tests ne sont pas équivalentes [59,60].

a-1 ELISA

De nombreuses techniques ELISA ont été mises au point avec des différences importantes notamment dans la nature de l'ADN fixé sur les plaques (ADN purifié ou circulaire), le conjugué (anti-IgG et/ou IgM) et les tampons utilisés. Seuls les Ac anti-DNA Double brin (DNAdb) de classe IgG sont spécifiques du LES. L'ELISA est la technique la plus sensible pour la détection des Ac anti-DNAdb de forte et de faible avidité. Cependant elle est moins spécifique. En effet, des Ac anti-DNAn peuvent être détectés dans certaines hépatites auto-immunes, au cours de traitement par sulfasalazine, pénicillamine, interféron ou anti-TNF α . Compte tenu de la gravité du diagnostic du LES et de ses implications thérapeutiques, une recherche des Ac anti-DNAn réalisée par deux méthodes, l'une très sensible, l'autre plus spécifique, semble tout à fait justifiée [59,60].

a-2 IFI sur *Crithidia luciliae*

Cette technique utilise un protozoaire flagellé, *Crithidia luciliae* possédant une mitochondrie géante, le kinétoplaste, riche en ADNn. Un résultat positif se traduit par une fluorescence nette du kinétoplaste (Figure-18). C'est une technique spécifique mais la moins sensible. Sa sensibilité varie entre 25 et 60 %. Elle détecte les Ac anti-DNA de forte et faible avidité [61,62].

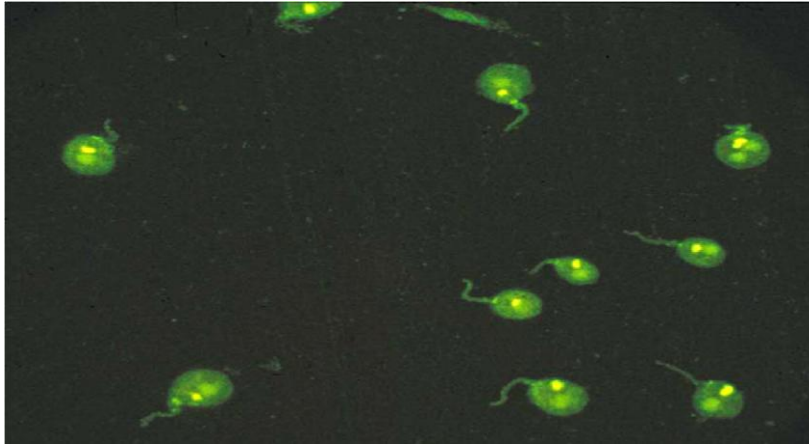


Figure 19 : Ac anti-DNA positifs par IFI sur Crithidia luciliae

a-3 test de FARR

Le test de Farr repose sur la fixation d'Ac présents dans le sérum des patients sur de l'ADNdb purifié ou circulaire et marqué par un radio-isotope. Les complexes anti-ADN-ADN db formés sont précipités par du sulfate d'ammonium ou du polyéthylène glycol. La radioactivité du précipité est directement proportionnelle à la quantité d'Ac anti-ADNdb présents dans le sérum à tester. Le test de Farr est une méthode de référence dont la sensibilité varie entre 50 et 65 %. Cependant Il est limité à certains laboratoires spécialisés du fait de ses contraintes techniques (équipements, émission de radioactivité, coût, durée de manipulation...) [59,60].

- **Identification des anticorps anti-antigènes nucléaires extractibles**

Initialement, la détermination du taux d'anticorps anti-RNP se faisait par des techniques d'hémagglutination. D'autres techniques ont par la suite été développées comme la contre-immunoelectrophorèse, puis l'ELISA qui permet un dosage quantitatif des anticorps anti-RNP et une meilleure précision du sous-type d'anticorps anti-RNP

Plusieurs techniques sont actuellement utilisées pour rechercher les Ac anti-ENA, en effet, hormis les techniques immuno-enzymatiques (ELISA, immunodot, immunoblot), des tests multiparamétriques (technologies de multiplexage) ont vu le jour avec le développement de la fluorimétrie en flux sur microbilles et des micropuces à protéines. Ces techniques permettent,

en une réaction, de détecter plusieurs Ac, la sensibilité et la spécificité de ces tests sont en cours d'évaluation dans plusieurs laboratoires spécialisés en auto-immunité [63].

En pratique de laboratoire, les techniques immuno-enzymatiques demeurent les plus utilisées vues leur accessibilité et leur rentabilité (tableau-VIII).

Tableau VIII : Avantages et inconvénients des techniques de détection des anti-ENA [64,65]

Technique	Epitope	Avantages	Inconvénients
Elisa	Conformationnel linéaire	Automatisée Moins opérateur dépendant Quantification possible Délai rapide de réponse Forte sensibilité Détermination possible des isotypes	Faux positifs possible Couteuse Ignore les Ag inconnus Moindre spécificité
Western blot	Linéaire	Bonne spécificité Identification des nouveaux Ag	Faible sensibilité Perte des épitopes conformationnels Chronophage
Multiplexage	Conformationnel linéaire	Automatisé Délai rapide de réponse Analyse simultanée de plusieurs Ag Quantification possible	Ignore les Ag inconnus

iii. Discussion des résultats immunologiques

Le bilan immunologique a une forte valeur d'orientation diagnostique de Connectivite Mixte, et certains paramètres font partie des critères diagnostiques. Le profil des auto-anticorps au cours de la connectivite mixte varie considérablement selon, les formes cliniques, les régions, l'origine ethnique et selon l'évolution de la maladie.

Dans notre série, les anticorps anti nucléaires (AAN) ont été mis en évidence chez 31 patients, soit 87%, en effet, cette fréquence est proche de celle des différentes séries à travers

le monde, qui varie entre 93% et 100%..

Les anticorps anti-RNP à titres élevés sont présents et constituent un critère de diagnostic, cependant, ils ne sont pas pathognomonique de la connectivite mixte et peuvent se retrouver dans le lupus érythémateux disséminé ou autres connectivites. Leur taux peut changer en fonction de l'évolution de la maladie. Concernant notre série, la positivité des anticorps anti-RNP était de 62%, taux inférieur par rapport aux études européennes et asiatiques, mais qui reste comparable à une étude américaine Burdt[15] où le taux des anticorps a chuté jusqu'à 37% chez les patients en rémission clinique.

Les anticorps anti-DNA natifs étaient positifs chez 18 patients, soit 52% des cas, ce taux est le plus élevé par rapport aux séries internationales qui rapportent des taux variant entre 17 et 21 Les anticorps anti-Sm souvent incriminés de l'atteinte rénale [85] ; sont retrouvés chez 23% des patients, ce qui est similaire à plusieurs séries américaine et italienne. Leur taux reste cependant inférieur aux séries asiatiques et françaises.

La positivité des anticorps anti-SSA et anti-SSB traduit un chevauchement avec un syndrome de Gougerot Sjôgren. Plusieurs séries décrivent une corrélation entre la positivité des anti-SS-A avec les atteintes neurologique et pulmonaire [85]. Dans notre série, les anticorps anti SS-A et anti SS-B sont retrouvées respectivement dans 37% et 17% des cas, ce qui est légèrement élevé par rapport à des séries américaines et européennes, mais reste inférieure aux séries japonaises.

La présence d'anticorps anti-Scl70 peut s'expliquer expliquée par un chevauchement avec la sclérodermie systémique. Concernant notre étude, ils étaient positifs dans les limites rapportées dans la littérature.

Le tableau suivant confronte les résultats immunologiques de notre série aux différentes études à travers le monde .

Tableau IX. Profil immunologique selon les différentes séries

Ac anti	Tellier[67] France 2016 N=17	Ungprarest[14] USA 2014 N=50	Yuichiro [16] Japon 2012 N=30	Cappelli [13] Italie 2012 N=161	Burd [15] USA 1999 N=47	Notre série N=35
AAN	100%	100%	100%	93%	-	87%
DNA natifs	21%	3%	17%	18%	19%	52%
RNP	100%	100%	100%	91%	89%	62%
Sm	47%	18%	27%	16%	22%	18%
SSA	21%	14%	63%	26%	29%	37%
SSB	5%	0%	27%	-	4%	18%
CCP	-	0%	-	16%	-	18%
Scl-70	16%	5%	-	13%	0%	8%
Facteur rhumatoïde	37%	24%	-	-	-	15%
P-Anca	-	-	-	-	-	5%

6. Formes cliniques

a) Connectivite mixte chez l'enfant

Les études ayant traité de la connectivite de l'enfant sont hétérogènes. Les critères diagnostiques d'inclusion varient fortement selon les études et ne sont pas toujours clairement établis. [68].

i. Epidémiologie

Il existe une prépondérance féminine (85% des patients), avec un ratio garçon/fille de 1/6. L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est de 12 ans[69].

ii. Présentation clinique

La présentation initiale varie peu de celle de l'adulte et associée par ordre de fréquence décroissante arthralgies, syndrome de Raynaud, asthénie, arthrites, tuméfaction des mains ou des doigts, atteinte musculaire, dysmotilité oesophagienne. L'atteinte musculaire initiale avec élévation des enzymes musculaire semble plus fréquente que chez l'adulte[69].

Au cours de la maladie, les principaux symptômes associés par ordre de fréquence décroissante arthralgies, syndrome de Raynaud, asthénie, arthrites, tuméfaction des mains ou des doigts, faiblesse musculaire, reflux gastro-oesophagien, céphalées, atteintes pulmonaires, sclérodactylie

L'atteinte pulmonaire est fréquente mais un peu différente de celle de l'adulte. Il s'agit dans la majorité des cas d'un syndrome restrictif ou d'une diminution des échanges (baisse de la DLCO). L'hypertension artérielle pulmonaire est rare. L'atteinte rénale comme chez l'adulte paraît rare (6% des cas)[70].

iii. Données biologiques

Le profil biologique chez l'enfant est semblable au profil biologique chez l'adulte. Les anticorps anti-RNP sont par définition présents dans 100% des cas, les AAN sont positifs dans 100% des cas avec une fluorescence mouchetée, les facteurs rhumatoïdes dans 57% des cas, les anticorps anti-DNA natifs dans 24%, les anti-Sm dans 17% des cas[70].

L'hypocomplémentémie est notée dans 30% des cas, la leucopénie dans 36 % des cas, la thrombopénie dans 18% des cas[71].

iv. Evolution et pronostic

Au cours du suivi évolutif de ces patients, la fréquence moyenne des manifestations plus spécifiques de myosite est de 12%, celle des manifestations de sclérodermie de 29%, celle des manifestations de LES de 7%. Avec le temps, les symptômes inflammatoires initiaux tendent à diminuer et l'évolution se fait préférentiellement vers un tableau proche de la sclérodermie[69].

Les études ne permettent pas de conclure quant au pronostic. Certaines suggèrent un taux de mortalité plus faible que chez l'adulte, d'autres études contredisent ces résultats[71].

b) Connectivite mixte et grossesse

La connectivite mixte chez la femme enceinte a été étudiée dans 5 études rétrospectives [24,72].

i. Taux de fertilité

Il n'y a pas de différence significative du taux de fertilité dans les études entre les patients souffrant de connectivite mixte et la population générale.

ii. Risque maternel

Des cas isolés de poussées inflammatoires de la maladie au cours de la grossesse ont été rapportés, ainsi que quelques cas d'HTAP, de néphropathie et de prééclampsie en rapport avec la maladie. Ces cas isolés ne permettent pas d'affirmer un risque particulier et le risque d'aggravation de la maladie au cours d'une grossesse est considéré comme faible.

iii. Risque fœtal

Les résultats varient selon les études. Dans l'étude de Kaufman et al. [72] la fréquence d'avortement spontané (13,6% des grossesses survenant avant le début de la maladie et 46,2% des grossesses survenant après) et de mort fœtale in utero (3,4% des grossesses survenant avant le début de la maladie et 23% des grossesses survenant après) est importante. Elle est statistiquement supérieure, par rapport à la population saine de contrôle. Les études ultérieures ne donnent pas les mêmes résultats avec un risque fœtal non augmenté par rapport à la population saine ou à d'autres connectivites[73,74]. La fréquence de retard de croissance intra-utérin ne semble pas plus importante chez les patients souffrant de connectivite mixte.

c) Maladies autoimmunes associées

La connectivite mixte peut s'associer à d'autres atteintes auto-immunes. Les trois associations les plus fréquentes sont le syndrome de Gougerot-Sjögren, la thyroïdite d'Hashimoto et certains cas rapportent l'association à une hépatite auto-immune ou à une cirrhose biliaire primitive [34].

7. Critères de diagnostic

Les trois principaux critères diagnostics ont été publiés en 1987. Il s'agit des critères d'Alarcon - Segovia, des critères de Sharp et des critères de Kasukawa .

Tableau X. Comparaison des différents critères de diagnostic les plus utilisés dans les connectivites mixtes

<u>Critères de Sharp[1]</u>	<u>Critères d'Alarcon-segovia[76]</u>	<u>Critères de Kasukawa[77]</u>
<p>Critères majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myosite sévère. • Atteinte pulmonaire (DLCO < 70 % théorique et ou HTAP et / ou prolifération vasculaire à la biopsie pulmonaire)ou Phénomène de Raynaud ou dysmotilité oesophagienne • Tuméfaction des mains ou sclérodactylie • Anti – ENA > 1 / 10000 et anti – U1 RNP positifs et anti – Sm négatifs B. <p>Criteres mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alopécie • Névralgie du trijumeau • Leucopénie • Rash malaire • Anémie . • Thrombocytopénie • Pleurésie • Myosite modérée • Péricardite • Antécédent de tuméfaction des mains • Arthrite 	<p>A. Critère sérologique : Anti – RNP positifs avec un titre supérieur à 1/1600 en hémagglutination.</p> <p>B. Critères cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mains gonflés. • Synovite • myosite • Phénomène de Raynaud • Acrosclérose 	<p>Symptômes communs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phénomène de Raynaud • Tuméfaction des doigts et mains <p>Anti – sn RNP positifs</p> <p>Symptômes mixtes</p> <p>A. Signes de lupus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite • Adénopathies • Erythème facial • Péricardite ou pleurésie • Leucopénie ou thrombopénie <p>B. Signes de sclérodermie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sclérodactylie • Fibrose pulmonaire ou syndrome restrictif ou diminution de la capacité de diffusion • Hypomotilité oesophagienne ou dilatation oesophagienne <p>C. Signes de polymyosite :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faiblesse musculaire • Elévation des CPK • Atteinte myogène à l'EMG

<p>Diagnostic certain :</p> <ul style="list-style-type: none">• 4 critères majeurs,• anti Sm (-) et anti RNP > 1 / 4000 <p>Diagnostic probable :</p> <ul style="list-style-type: none">• 3 critères majeurs et absence d'anticorps• 2 critères majeurs, un critère mineur et anti RNP > 1 / 1000	<p>Diagnostic si :</p> <ul style="list-style-type: none">• Présence du critère sérologique• Au moins 3 critères cliniques, incluant soit synovite soit myosite	<p>Diagnostic si :</p> <ul style="list-style-type: none">• Au moins un des deux symptômes communs• Anti - RNP positifs• Au moins un symptôme mixte dans au moins trois des catégories
--	---	---

Plusieurs études ont comparé la spécificité et la sensibilité des critères. Dans l'étude d'Amigues et al[78]. les critères d'Alarcon-Segovia, de Sharp et de Kasukawa montrent une sensibilité respectivement de 62,5%, de 100%, et de 56,2% et une spécificité respectivement de 86,2%, de 38% et de 65,5%.

Basé sur ces résultats, l'utilisation des critères d'Alarcon-Segovia est recommandée. Un gain de sensibilité semble pouvoir être obtenu en remplaçant le terme «myosite» par «myalgie », la sensibilité passant alors de 62,5 à 81,3%.

Les publications antérieures ont utilisé principalement les critères d' Alarcon-Segovia en raison de leur simplicité pour différencier la connectivite mixte des autres connectivites.

8. Evolution

i. Evolution du tableau clinique

Les résultats des études longitudinales concernant l'évolution clinique vers des connectivites différenciées sont contradictoires, en raison de critères d'inclusions différents et de durées de suivi variables.

Plusieurs études longitudinales ont permis le suivi clinique de patients souffrant de connectivite mixte. Une des plus récentes fournit un suivi de 47 patients sur une période de 3 à 29 ans (15 ± 8 ans)[15].

Dans l'étude de Van den Hoogen et al[79]. sur 33 patients ayant des Ac anti-(UI)-RNP et classés comme connectivite mixte, après 5 années d'évolution, 18 évoluent vers une connectivite différenciée selon les critères de l'ARA, comprenant un syndrome de chevauchement dans 3 cas.

Le tableau clinique initial comprend phénomène de Raynaud (74%), polyarthralgies et arthrites (68%), tuméfaction des mains (45%), rash cutané (13%), pleurésies/péricardites (19% des patients). Il se complète en cours d'évolution et lors de la dernière évaluation il comprend phénomène de Raynaud et polyarthrites dans 96% des cas, tuméfaction des mains, hypo motilité œsophagienne, atteinte pulmonaire dans 66%, myosite dans 51% des cas. L'HTAP touche 23% des patients, un rash cutané 53%, une sclérodactylie 49%, une atteinte du système nerveux central 17%, une atteinte rénale touche 11 %. Au total, le tableau initial marqué par le phénomène de Raynaud, les arthralgies et l'aspect boudiné des doigts se complète avec le temps par des atteintes musculaires, pulmonaires, pleuropéricardiques et parfois rénales.

ii. Evolution des paramètres sérologiques

Le taux d'anticorps anti-RNP peut varier au cours de l'évolution de la maladie. Dans son étude, Houtman et al[80]. montre qu'une poussée évolutive de la maladie s'accompagne d'une élévation du taux d'anti-RNP . En revanche les patients ayant des manifestations cliniques mineures ont un taux d'anti-RNP stable.

Dans l'étude de Burdt et al[15]. le titre des anticorps anti-(UI)-RNP-70 kD et des anti-(UI)-RNA diminue de manière significative dans le groupe de patients en rémission clinique alors que les titres restent élevés dans le groupe de patients qui ont continué la maladie en phase active ou qui ont décédés par la suite .

Vu que le déclin des titres d'anticorps ne commencent qu'après une moyenne de 11 ans, et que la plupart des décès surviennent après seulement une période de suivi de 3 à 11 ans peut expliquer ces résultats [15].

iii. Morbidité

Au cours de la maladie, les phénomènes douloureux inflammatoires tendent à diminuer, de même que la fréquence du syndrome de Raynaud et que l'atteinte œsophagienne. D'autres types de symptômes apparaissent ou s'aggravent comme la sclérodactylie, l'atteinte

pulmonaire, les atteintes neurologiques. Les arthralgies et arthrites persistent néanmoins dans 40 % des cas au terme de 15 années d'évolution [15].

Le suivi de patients souffrant de connectivite mixte permet de conclure qu'environ un tiers des patients a une évolution bénigne et est en rémission, un tiers à une évolution défavorable avec une moins bonne réponse aux traitements, et un tiers est équilibré sous traitement immunosuppresseur.

iv. **Mortalité**

Dans la plus récente étude de suivi de patients souffrant de connectivite mixte, le taux de mortalité atteint 23% au bout de 15 ans de suivi en moyenne [15]. D'autres études plus anciennes mais portant sur des durées plus courtes révèlent un taux de mortalité de 12 à 13% [6].

Les deux principales causes de décès dans la connectivite mixte sont les complications liées à l'HTAP et les complications infectieuses.

9. **TRAITEMENT**

Toutes les manifestations ne sont pas corticosensibles, en particulier, celles en lien avec le profil sclérodermique[81] (Raynaud, sclérodactylie, atteinte œsophagienne, pulmonaire interstitielle et du tube digestif).

Le traitement va donc être fonction de la sévérité de la maladie, des organes touchés et bien sûr, de la sensibilité aux différentes thérapeutiques, dont les corticoïdes. Il n'y a pas d'essais contrôlés randomisés menés dans la connectivite mixte.

Le traitement est essentiellement calqué sur celui du LES, de la sclérodermie, de la dermatomyosite et de la polyarthrite rhumatoïde[82].

a) **But**

Le traitement a pour but essentiellement de :

- Soulager les signes cliniques
- Limiter l'évolution de la maladie
- Palier aux complications.

Les objectifs varient en fonction de l'organe atteint, de la présence ou non des complications et de l'évolution dans le temps.

b) Moyens

i. Corticothérapie :

Le traitement de choix initial est la corticothérapie orale (0.5 mg/kg/j) dans les formes modérées, 1 à 2 mg/kg/j dans les formes plus sévères. Dans certains cas extrêmes, les corticoïdes sont administrés en intra - veineux .

Après stabilisation de la maladie au minimum un à deux mois après le début du traitement, la décroissance peut être débutée progressivement pour atteindre la dose minimale efficace.

Les mesures hygiéno-diététiques, la supplémentation potassique, et la prévention de l'ostéoporose par la supplémentation en calcium et en vitamine D doivent être associées à la corticothérapie prolongée[83].

ii. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les AINS sont efficaces sur l'asthénie, les arthralgies et les myalgies. . Ils sont utilisés aussi en cas de péricardite minime en 1 ère ligne [69].

Les AINS sont à utiliser avec prudence en cas de myocardite et trouble de la conduction car ils peuvent s'avérer toxiques sur le tissu de conduction myocardique

iii. Immunosuppresseurs :

En cas de non contrôle de la maladie, en fonction de l'atteinte prédominante un traitement immunosuppresseur doit être instauré.

- Cyclophosphamide :

Le Cyclophosphamide est utilisé dans le traitement des formes cardiaques, pulmonaires, rénales de la connectivite mixte, il peut être utilisé en première intention en bolus séquentiel au rythme d'une fois par mois, en association à la corticothérapie[82].

- **Méthotrexate :**

Constitue le traitement de choix dans les formes articulaires et musculaires Le Méthotrexate par son effet indirect d'agent d'épargne stéroïdienne ralentirait la déminéralisation osseuse cortico - induite. Il permet également de diminuer la dose des corticoïdes[82].

Des doses de 10à 15 mg/m² /semaine sont conseillé par voie parentérale.

Les complications les plus fréquentes sont une augmentation des transaminases, qu'il convient de surveiller régulièrement, et la possibilité d'une cytopénie, beaucoup plus rare. Des aphtes peuvent survenir, ainsi qu'un risque de perte de cheveux. D'où la nécessité d'un traitement par l'acide folique pour réduire les effets indésirables[84].

L'effet positif maximal s'observe après 4 à 6 mois d'utilisation . Dans certaines observations, le Méthotrexate s'est également révélé efficace en cas de signes de sclérodémie locale ou systémique prédominante[85].

- **Cyclosporine**

Son efficacité est différente en fonction du type d'atteinte, bonne dans la thrombopénie , modérée en cas d'atteinte articulaire.

Les effets secondaires sont à surveiller à type d'HTA et d'insuffisance rénale.

Le contrôle de la maladie semble court, en moyenne 4 mois[54].

iv. Immunoglobulines IV

Le traitement est calqué sur les recommandations pour la prise en charge de la dermatomyosite[86] . Il n'y a pas d'essai randomisé dans le cadre de laconnectivite mixte. Les

doses usuelles sont de 0,5 g/kg/jour sur 4 jours consécutifs à renouveler toutes les 4 semaines.

L'efficacité des immunoglobulines seules ou associée aux corticoïdes est bonne sur le plan cutané et musculaire dans les quelques cas rapportés dans la littérature résistants aux autres thérapeutiques immunosuppressives[86].

v. **Antipaludéens de synthèse :**

Ils constituent un traitement efficace des manifestations cutanées, ainsi que dans les formes modérées de l'atteinte articulaire

Les produits les plus utilisés sont l'hydroxychloroquine : Plaquenil* à la dose de 400 mg/j, la chloroquine : Nivaquine * à la dose de 200 à 300 mg /j[82].

c) **Indications**

Le tableau–XI résume les différents moyens thérapeutiques en fonction des manifestations cliniques[82].

Tableau XI. Les différents traitements employés en fonction de l'organe atteint

Type d'atteinte	Traitement
Systémique [24] <ul style="list-style-type: none">• Fièvre	Eliminer une infection sous-jacente ou une néoplasie. Evaluer l'activité de la maladie. AINS ou corticoïdes (0,25 à 1mg/kg) si existence de myosite, sérite ou méningite aseptique associée.
<ul style="list-style-type: none">• Asthénie	AINS, anti-paludéens de synthèse et petites doses de corticoïdes (10 mg/jour).
Peau[4, 15, 86] <ul style="list-style-type: none">• Signes de lupus systémique , rash ,	Mesures préventives (éviter les expositions solaires, utilisation de crème solaires), dermocorticoïdes et

<p>photosensibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phénomène de Raynaud 	<p>anti malariques.</p> <p>Dans les cas sévères et réfractaires: traitement par corticothérapie orale, immununosuppresseur (ex :azathioprine –(Imurel®).</p> <p>Mesures préventives: éviter le froid, port de gants, éviter le tabac, l'alcool.</p> <p>Inhibiteurs calciques (nifédipine, amlodipine) en première intention.</p> <p>En deuxième intention, le bosentan.</p>
<p>Articulaire[4]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bénigne • Sévère 	<p>AINS, antimalariques, petites doses de corticoïdes lors des poussées «20 mg/jour).</p> <p>méthotrexate en première ligne, en cas de contre indication léflunomide ou azathioprine.</p> <p>En cas de déformations sévères: léflunomide, azathioprine et prise en charge chirurgicale.</p>
<p>Cardiovasculaire[24,87]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Péricardite • Myocardite 	<p>AINS ou corticoïdes (0,25 à 1 mg/kg). Drainage chirurgical en cas de tamponnade.</p> <p>Essai de corticothérapie à haute dose (en IV , puis 1 mg/kg) et cyclophosphamide, azathioprine.</p> <p>Pour la décompensation cardiaque: diurétiques, IEC.</p>
<p>Gasrto-intestinale[48]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie 	<p>Mesures hygiéno-diététiques : diminution de la consommation des excitants et du tabac.</p> <p>IPP, antagoniste H2 et antiacides en première ligne.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Constipation 	<p>Petites doses de corticoïdes (15 à 30 mg/jour) si réfractaire.</p> <p>Dilatation endoscopique dans les dysphagies sévères.</p> <p>Mesures hygiéno-diététiques : consommation de fibres et exercice physique.</p> <p>Octréotide dans les cas sévères</p>
<p>Pulmonaire [88,89,90,91,92]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pleurésie • HTAP • Atteinte interstitielle 	<p>AINS ou courte corticothérapie (0,25 à 1 mg/kg)</p> <p>Modérée et stable (PAP à 25–35mmHg) : échographies rapprochées avec monitoring HTAP.</p> <p>Utilisation d'inhibiteur calcique, diurétiques et/ou immunosuppresseurs.</p> <p>Modérée à sévères (PAP> 35 mm Hg) ou progressive :</p> <p>Anticoagulant, inhibiteur calcique, prostacyclines, bosentan, antagoniste du PDGF et immunosuppresseurs.</p> <p>Haute doses de corticoïdes et de cyclophosphamide, azathioprine, ou mycofénoolate mofétil en cas d'atteinte alvéolaire active.</p>
<p>Myosite[15,6]</p>	<p>Corticothérapie (0,5 à 1mg/kg), méthotrexate ou IgIV</p>
<p>Rénal[94]</p> <ul style="list-style-type: none"> • GNMP 	<p>Modérée: pas de traitement requis.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Sclérodermiforme 	<p>Sévère: essai de corticoïdes (0,25 à 1 mg/kg) et IEC.</p> <p>Syndrome néphrotique : cyclophosphamide ou mycophénolatemofétil.</p> <p>Traitement par statines associé en cas d'hyperlipidémie.</p> <p>Traitement par IEC</p>
<p>Neurologique [95]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meningite asptique • Nevralgie trigéminée 	<p>Interruption des AINS. Courte corticothérapie à haute dose 1 mg/kg.</p> <p>Absence d'efficacité des corticoïdes.</p> <p>Utilisation d'antiépileptiques, antispasmodique, inhibiteur de la recapture de la sérotonine.</p>
<p>Hématologique [24]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique thrombopénique • Purpura thrombopénique idiopathique 	<p>Haute dose de corticoïdes (1 mg/kg).</p> <p>Utilisation d'IGIV, danazol ou d'immunosuppresseurs dans les cas réfractaires.</p> <p>Plasmaphérèses et immunosuppresseurs.</p>

10. Forces et limites de notre étude

a. Forces

Les publications scientifiques sur la connectivite mixte sont peu nombreuses à l'échelle de notre région et même dans le contexte africain de façon général. Par conséquent notre étude constitue une bonne source de données sociodémographiques, cliniques et biologiques sur une population arabe et africaine.

L'étude s'est intéressée à la description du profil immuno-clinique et particulièrement les auto-anticorps et leur association potentielle avec les différentes formes cliniques de la maladie. Ceci devrait permettre de mieux comprendre les particularités immunologiques de cette pathologie et faciliter l'approche diagnostique et par conséquent sa prise en charge.

b. Limites

- La taille d'échantillon de notre étude demeure relativement faible, mais défendable au regard de la faible fréquence de la pathologie abordée.
- La recherche des anticorps anti-RNP n'a pu être réalisée chez la totalité de nos patients, ce qui peut impacter la confirmation diagnostique chez certains patients et générer des biais de sélection.
- Le contrôle de ces derniers notamment chez les patients ayant une CM indifférenciée serait pertinent en vue de distinguer les cas de CM bien définies de celles dites indifférenciées

CONCLUSION

La connectivite mixte est une maladie auto-immune systémique rare, décrite par le Docteur Sharp en 1972, mais qui demeure jusqu'à nos jours un mystère.

Son étiopathogénie reste encore largement incomprise et représente une forme de chevauchement entre les différentes maladies de système à savoir le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie systémique, la dermatomyosite, et la polyarthrite rhumatoïde.

Les données de notre étude, basée sur l'analyse rétrospective de 35 patients est en harmonie avec les séries de littérature en ce qui concerne l'âge jeune, la prédominance féminine et le polymorphisme clinique.

Le profil immunologique observé chez nos patients est caractérisé par une forte positivité des anticorps anti-nucléaires avec une fluorescente de type mouchetée prédominante. Le pourcentage de positivité des anti-RNP était inférieure à des séries européennes et asiatiques, cette différence est liée en partie au nombre de patients n'ayant pas pu bénéficier de leur recherche, mais probablement aussi à leur caractère versatile possible au cours de la maladie. Notre série est également caractérisée par la présence de différentes spécificités auto-anticorps : les anticorps anti-Sm sont retrouvées à une fréquence similaire à plusieurs études italiennes ou américaines, et le taux des anticorps anti SS-A et anti SS-B est légèrement inférieur à celui décrit par des séries asiatiques mais reste comparable à des séries anglaises et italiennes. La fréquence des anticorps anti-Scl-70 rejoint globalement les données de la littérature.

Ces données démontrent que le bilan immunologique est incontournable, non seulement dans la démarche diagnostique mais permet aussi de caractériser la maladie et de prévoir son évolution, permettant ainsi une meilleure prise en charge.

L'évolution des connaissances notamment dans le domaine de l'auto-immunité devrait permettre une meilleure compréhension et différenciations des connectivites mixtes, dans l'espoir d'améliorer leur prise en charge thérapeutique voire ouvrir des horizons sur des alternatives immunothérapeutiques.

ANNEXES

Annexe 1. Fiche d'exploitation utilisée dans notre étude

Fiche d'exploitation

❖ Identité

Numéro du dossier :

Nom et prénom : Âge : ... ans, Sexe : F M

Date d'entrée : .../.../..... Date de sortie: .../.../.....

Numéro d'entrée :

Adresse :

Numéro de téléphone :

❖ ATCDs

▪ Personnels :

- Médicaux : Diabète MAI
- Chirurgicaux :
- Allergiques et toxiques :
- Prise médicamenteuse :

▪ Familiaux : MAI autres :

❖ HDM

CDD :

Remonte à par l'installation aigue/ progressive

atteinte articulaire Raynaud myalgie fièvre

autres :

❖ Clinique

➤ signes généraux

Fièvre asthénie amaigrissement

➤ Atteinte articulaire

Arthralgies arthrite Mécanique Inflammatoire
Grosses moyennes petites
Bénigne sévère : raideur déformations .
Autres : ténosynovite

➤ Atteinte cutanéomuqueuse

Phénomène de Raynaud
Troubles trophique nécrose Tuméfactions doigts

Signes lupiques

Photosensibilité rash malaire plaques discoïdes

Signes PM ou DM

Érythème orbitaire en lunette papules de Groton

Signes de SGS :

Sècheresse cutanée sécheresse oculaire

Signes de SsS

Sclérodactylie Autres

➤ Atteinte musculaire

Faiblesse musculaire myalgies courbatures

➤ Signes pleuro pulmonaires

Dyspnée Douleur thoracique
Toux Sd d'épanchement pleural

➤ Atteinte cardio vasculaire

Péricardite
Myocardite
Valvulaire : sténose aortique autres

➤ Atteinte rénale

Syndrome néphrotique HTA maligne IRA
Protéinurie Hématurie
Autres

➤ Atteinte gastro-intestinale

Dysphagie Ictère
Diarrhées prolongées rectorhagies

➤ Atteinte neurologique

Céphalées Comitialité
Troubles focaux Sd méningé aseptique
Atteinte périphérique NCV autres

➤ Atteinte des glandes salivaires

Tuméfaction syndrome sec

❖ Bilan paraclinique

➤ Bilan immunologique

Anti-nucléaires Anti DNA
Anti Sm-RNP Anti SS-A Anti SSB Anti Scl70
Anti Sm-RNP AC Anti Sm

➤ Bilan biologique

VS : normale élevée
CRP : normale élevée

NFS :

Anémie hypochrome anémie NN

Thrombopénie thrombocytose

Hyper leucocytose

PBR : normale GNEM autres

CPK : Normale Elevée

LDH : Normale Elevée

Radio standard

Rx thorax : sd interstitiel autres

Rx mains et poignets : déminéralisation normale

EMG Normal myogène neurogène

Biopsie musculaire :

Biopsie cutanée :

❖ **Traitement**

Corticothérapie dose d'attaque :mg/Kg durée :

AINS

Immunosuppresseurs

Méthotrexate

cyclophosphamide

Autres moyens Kinésithérapie

❖ **Évolution**

1. Favorable (rémission des signes cliniques et biologiques)

2. Défavorable engagement de Pronostic :

♦ Vital avec une atteinte

Profil immunologique et Clinique des connectivites mixtes.

Pulmonaire

Rénale

Œsophagienne

Cérébrale

Thrombopénie

◆ Fonctionnel

Arthrite sévère

Sclérodactylie

Raynaud

syndrome sec

3. Décès

Infection

atteinte cérébrale

atteinte rénale

HTAP

cardiaque

Hémorragie digestive

RÉSUMÉS

Résumé

Depuis sa description en 1972, par Docteur Sharp, la connectivite mixte a toujours été un sujet de controverse, elle représente une forme de chevauchement entre les différentes maladies de système à savoir le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie systémique, la dermatomyosite et la polyarthrite rhumatoïde. Elle se caractérise par un polymorphisme clinique et une production variée d'auto anticorps. Le but de notre étude était de déterminer le profil immunologique, clinique et évolutif de la maladie, dans la région de Marrakech. Il s'agit d'une étude transversale basée sur l'analyse rétrospective de 35 cas de CM, suivis au niveau du service de médecine interne au CHU Mohamed VI de Marrakech durant une période de 12 ans. La moyenne d'âge des patients était de 42 ans +/- 11,5 ans avec un sexe ratio F/M de 7,75. Les atteintes cutanées (88,5%), rhumatologique (83%), hématologique (75%), rénale (40%), respiratoire (40%), neurologique (29%) ont été les plus fréquentes. Le bilan biologique a objectivé un syndrome inflammatoire dans 88% des cas, les AAN était positifs dans 87% des cas et les anticorps anti-RNP était positifs dans 62% des cas, les Anti-Sm, anti SS-a, anti SS-b, anti-DNA et anti Scl-70 étaient positifs dans 23, 37, 17, 52, 8% des cas respectivement.

En conclusion, notre étude conforte le polymorphisme clinique et biologique des connectivites mixtes. Le profil immunologique de nos patients est relativement comparable à celui qui a été décrit par différentes séries de la littérature. Cela souligne l'intérêt de ce bilan qui est indispensable, car il permet non seulement d'aider au diagnostic mais aussi à caractériser la maladie et prévoit ses complications.

Abstract

Since its first introduction in 1972 by Doctor Sharp, mixed connective tissue disease (MCTD) was a subject of controversy. It's characterized by overlapping features of systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), polymyositis/dermatomyositis (PM/DM), and rheumatoid polyarthritis (RP). Therefore, it has a large diversity of clinical manifestations and auto-antibodies profiles. The main purpose of our study was to determine clinical, serological and outcome data of MCTD in the region of Marrakech through a descriptive cross-sectional study about 35 cases. Patients were admitted over 12 years at the internal medicine department of Mohamed VI university hospital of Marrakech. The mean age of our patients was 42+/- 11,5 years, and the F/M sex-ratio was 7,75. The most common clinical features were cutaneous (88,5%) , rheumatologic (83%) , hematologic (75%) , renal (40%) , respiratory (40%) , and neurologic disorders(29%). On biological testing, an inflammatory syndrome was observed in 88% of cases, positive ANA were found in 87% of cases and the RNP antibodies were positive in 62% of them. Moreover, other autoantibody specificities were noticed such as anti-Sm (23%) , anti SS-a (37%), anti SS-b (17%) , anti-DNA (52%) and anti Scl-70 (8%).The data of our study reinforce the clinical and biological polymorphisms of the MCTD and the immunologic profile of our cases is similar to many studies of the literature. In addition, the immunologic testing is essential not only for the diagnosis of MCTD but also for the categorization and the prevention of its complication, allowing then a better management of the disease.

ملخص

تعتبر الضامة المختلطة محل جدال في الأوساط الطبية منذ تعريفها لأول مرة من طرف الدكتور شارب سنة 1972 , إنها شكل من أشكال التداخل بين أمراض مناعية مختلفة تجمع بين علامات الذئبة الحمامية المنتشرة , التصلب الجلدي , التهاب العضلات , التهاب المفاصل الروماتويدي , و تتنوع أشكالها السريرية و خصائصها المناعية , حيث تتميز بإنتاج العديد من مضادات الأجسام. هدف هذه الأطروحة هو تقديم بيانات حول الخصائص السريرية , المناعية و التطورية بجهة مراكش, من خلال دراسة مستعرضة وصفية لملفات 35 حالة مصابة بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدار 12 سنة (منذ سنة 2006 حتى سنة 2017). المعدل العمري للمرضى ناهز 42 سنة مع أغلبية واضحة للإناث (بنسبة إناث/ذكور: 7,75) . نستعرض فيما يلي نسبة الإصابات السريرية : الجلدية 88,5% , المفصلية 83% , الدموية 75% , الكلوية 40% , التنفسية 40% و العصبية 29% , التحاليل المخبرية أكدت وجود متلازمة التهابية في 88% من الحالات , بينما أبانت إختبارات مضادات الأجسام عن وجودها بالنسب التالية : مضادات الأجسام للنواة في 87% من الحالات , مضادات الأجسام بروتين النواة في 62% من الحالات , مضادات الأجسام لبروتينات سميت , مضادات الأجسام س.س.ب.أ , مضادات الأجسام س.س.ب , مضادات الجسم النووي الريبي منقوص الأركسيجين , مضادات أجسام التصلب الجلدي بالنسب الآتية على التوالي : 23% , 37% , 17% , 52% , 8% . ختاماً أكدت هذه الأطروحة على تنوع الإصابات السريرية و البيولوجية للضامة المختلطة , و تضل النتائج السريرية و البيولوجية المحصل عليها متلائمة مع الدراسات المختلفة حول العالم . بينما وثقت أهمية التقرير المناعاتي رغم تباينه في التشخيص و التوصيف و التنبؤ بمضاعفات المرض.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sharp GC et Al

Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies.
Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1987. p.23e30.

2. Amoura Z.

Connectivite mixte et syndrome de sharp.
Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services.

3. JABADO N.

Connectivites mixtes et syndrome de chevauchement.
Pathologies inflammatoires et auto - immunes. Juin 1999 ; 208 - 212.

4. Sharp G, Irvin WS, Tan EM.

Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigene.
Am J Med 1972, 52 : 148 -159 .

5. KAHN MF, PELTIER AP, APPELBOOM T

Le syndrome de Sharp : une entité nouvelle au sein des connectivites.
Nouv Presse Med 1975 ; 4 : 1863-1865.

6. Nimelstein S. H., Brody S., McShane D., Holman H. R.

Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients.
Medicine (Baltimore). 1980;59:239-48.

7. Chkirate B, Sellay S.

Connectivite mixte (syndrome de Sharp) chez l'enfant à propos de 5 cas.
Thèse soutenue à la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 2012.

8. Alarcon - Segovia D.

Mixed connective tissue disease. Arthritis Care Res. 1997; 10 : 333 - 42 .

9. Farhey Y., Hess E. V.

Mixed connective tissue disease.
Arthritis Care Res. 1997;10:33342.

10. Lundberg I, . Nyman U, Petterson I, Hedfors E.

Clinical manifestations and Anti-(U)snRNP antibodies : a prospective study of 29 anti-RNP positive patients.

British Journal of Rheumatology 1992;31:811–817.

11. Piirainen H.

Patients with arthritis and anti-U1-RNP antibodies: a 10-year follow-up.

Rheumatol. 1990;29:345–8.

12. Gendi N.S, Welsh K.I, Van Venrooij W. J, Vancheeswaran R., Gilroy J ., Black C .M.

HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten – year clinical and immunogenetic follow-up of 46 patients.

Arthritis Rheum. 1995 ; 38: 259 – 66.

13. Cappelli S,Bellando Randone S,Martinovic´ D, Maria–Magdalena T,et Al.

“To Be or Not To Be,” Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a
Elsevier Inc. 0049–0172/12/2012 589 doi:10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.

14. Ungprasert P, Crowson CS, Vaidehi R et Al

Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease 1985–2014: A Population Based Study
American College of Rheumatology, Arthritis Care & Research. DOI 10.1002/acr.22872

Accepted: Feb 23, 2016.

15. Burdt M. A, Hoffman R. W. ,Deutscher S. L., Wang G. S., Johnson J.C., Sharp G.C.

Long term outcome in mixed connective tissue disease : longitudinal clinical and serologic finding.

Arthritis Rheum 1999 ; 42 : 899–909.

16. Yuichiro S, Hidekata Y, Yutaka O, Tsutomu T,Toru S, Masataka K.

Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension:a single-centre cohort.

Rheumatology 2012;51:1846_1854.

17. Gunnarsson ,R, Hetlevik SO, Lilleby V ,Molberg O.

Mixed connective tissue disease.

Elsevier 2016 Ltd. /1521–6942/ <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002>.

18. Malleson PM. Sailer M. Mackinon MJ.

Usefulness of nuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases.

Arch Dis Child 1997 ;77:299–304.

19. Salmhofer W, Hermann J, Joch M, Kerl H, Graninger W.

High serum levels of antibodies against the recombinant 70KDa ribonucléoprotéine are useful for diagnosing mixed connective tissue disease.

J Eur Acad Dermatol Venerol. 2007 sep ;21(8): 1047 – 53.

20. Wayaku T, Hasegawa M, Kaji K, Kondo M, Saito Y, Orito H, Horikawa M, Matsushita T, Komura K, Hayakawa I, Hamaguchi Y, Ogawa F, Fujimoto M, Takehara K, Sato S.

Antigen specificity of antihistone antibodies in connective tissue disease patients with antibodies U1 RNP antibodies.

Rheumatol int. 2007 jul 13.

21. Fatenejad S., M., Moslehi J., Craft J.

Influence of antigen organization on the development of lupus autoantibodies.

Arthritis Rheum. 1998; 41 : 603 – 12.

22. Greidinger E. L., Hoffman R. W.

The appearance of U1 RNP antibody specificities in sequential autoimmune human antisera follows a characteristic order that implicates the U1 70 KD and B'/B proteins as predominant U1 RNP immunogenes.

Arthritis Rheum. 2001 ; 44 : 368–75.

23. Piiarainen H. I.

Patients with arthritis and anti U1 RNP antibodies : a 10year follow up.

Br J Rheumatol. 1990 ; 29: 345 – 8.

24. Bennett R. M., O' Connell D. J.

The arthritis of mixed connective tissue disease : a clinicopathologic study of 20 cases .

Semin Arthritis Rheum. 1980 ; 10 : 25 – 51.

25. Holyst M. M., Hill D.L., Hoch S. O., Hoffman R. W.

Analysis of human T cell and B cell responses against U small nuclear ribonucleoprotein 70 KD ,B,and D polypeptides among patients with systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease.

Arthritis Rheum. 1997 ; 40 : 1493 – 503.

26. Hoffman R. W., Rettenmaier L. J., Takeda Y., Hewett J. E., Pettersonl., Nyman U., et al.

Human autoantibodies against the 70KD polypeptide of U1 small nuclear RNP are associated with HLA DR4 among connective tissue disease patients.

Arthritis Rheum .1990 ; 33 : 666–73.

- 27. Hoyer B. F., Moser K., Hauser A. E., Peddinghaus A., Voigt C., Elilat D., et al.**
Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice.
J Exp Med 2004 ; 199: 1577 – 84.
- 28. Leadbetter E. A., Rifkin I. R., Hohlbaum A. M., Beaudette B. C., Shlomchik M. J., Marshak-Rothstein A.**
Chromatin-igG complexes activate B cells by dual engagement of Ig M and Toll-like receptors
Nature. 2002;416 : 603-7
- 29. Hoffman R. W., Maldonado M. E.**
Immune pathogenesis of Mixed connective tissue disease :a short analytical review.
Clin Immunol. 2008; 128 : 8-17.
- 30. Black C. M, Maddison P. J, Welsh K.I, Bernstein R, Woordrow J. C,Pereira R. S.**
HLA and immunoglobulin allotypes in mixed connective tissue disease.
Arthritis Rheum. 1988; 31 : 131 – 4
- 31. Winfield J.B., Koffler D., Kunkel H.G.**
Development of antibodies to ribonucleoprotein following short-term therapy with procainamide.
Arthritis Rheum. 1975 ; 18 : 531-534.
- 32. Kumagai Y., Shiokawa Y., Medsger T.A., Rodnan G.P.**
Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery.
Observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature
Arthritis Rheum. 1984 ; 27 : 1-12.
- 33. Kahn M.-F., Bourgeois P., Aeschlimann A.,**
De Truchis P. Mixed connective tissue disease after exposure to polyvinyl chloride
J.Rheumatol. 1989 ; 16 : 533-535
- 34. Vincent M., Pouchelle C., Martinon S., Gerard F., Arthaud Y.**
Connective tissue disease due to intentional inhalation of scouring powder
Eur. Respir.J. 1996 ; 9 : 2688-2690.
- 35. Newkirk M.M., Van Venrooij W.J., Marshall G.S.**
Autoimmune response to U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1 snRNP) associated with cytomegalovirus infection.
Arthritis Res. 2001 ; 3 : 253-258.

36. Guldner H.H., Netter H.J., Szostecki C., Jaeger E. Will H.

Human anti-P68 autoantibodies recognize a common epitope of U1 RNA containing small nuclear ribonucleoprotein and influenza B virus.

J. Exp.Med. 1990 ; 171 : 819-829.

37. Ranki A., Kurki P., Riepponen S., Stephansson E.

Antibodies to retroviral proteins in autoimmune connective tissue disease: relation to clinical manifestations and ribonucleoprotein autoantibodies .

Arthritis Rheum. 1992 ; 35 : 1483-1491.

38. Douvas A., Takehana Y.

Cross-reactivity between autoimmune anti-U1snRNP antibodies and neutralizing epitopes of HIV-1 gp 120/41

AIDS Res. Hum. Retroviruses 1994; 10 : 253-262.

39. Hoffman R. W., Maldonado M. E.

Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review..

Clin Immunol. 2008;128:8-17.

40. Singsen BH, Swanson VL, Bernstein BH et al

A histologic evaluation of mixed connective tissue disease in childhood.

Am J Med, 1980, 710 -717.

41. Prakash U. B., Luthra H. S., Divertie M. B.

Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease.

Mayo Clin Proc. 1985;60:813-21.

42. Cottin V et Al

Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites.

*Rev Mal Respir.*2006;23: 13S61-72.

43. Hoffman R. W., Greidinger E. L.

Mixed connective tissue disease.

*Curr Opin Rheumatol.*2000;12:386-90.

44. Sullivan W. D., Hurst D. J., Harmon C. E., Esther J. H., Agia G. A, Maltby J. D., et al. A

Prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease.

Medicine (Baltimore). 1984;63:92-107.

45. **Alpert M. A., Goldberg S. H., Singen B. H., Durham J. B., Sharp G. C., Ahmad M., et al.**
Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults.
Circulation.1983;68:1182-93.
46. **Rebollar-Gonzalez V., Torre-Delgadillo A., Orea-Tejeda A., Ochoa-Perez V., NavarreteGaona R., Asensio-Lafuente E., et al.**
Cardiac conduction disturbances in mixed connective tissue disease.
Rev Invest Clin. 2001;53:330-4.
47. **Leung W. H., Wong K. L., Lau C. P., Wong C. K., Cheng C. H., Tai Y. T.**
Doppler-echo evaluation of left ventricular diastolic filling in patient with mixed connective tissue disease.
Cardiology. 1990;77:93-100.
48. **Marshall I. B., Kretschmar J. M., Gerhardt D. C., Winship D. H., Winn D., Treadwell E. L., et al.**
Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease.
Gastroenterology.1990;98: 1232-8.
49. **Marshall I. B., Ravendhran N., Sharp G. C.**
Liver disease in mixed connective tissue disease.
Arch Intern Med. 1983;143:1817-8.
50. **Weiss T. D., Nelson I. S., Woisey R. M., Zuckner I., Baldassare A. R.**
Transverse myelitis in mixed connective tissue disease.
Arthritis Rheum. 1978;21 :982-6.
51. **Bhinder S., Harbour K., Majithia V.**
Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease--a case report and a review of literature.
Clin Rheumatol.2007;26:445-7.
52. **Yamaguchi T., Ohshima S., Tanaka T., Tsukada S., Matsushita M., Kohmo S., et al.**
Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) accompanied by pulmonary hypertension.
Intern Med. 2001;40:1250-3.
53. **S. Petitpierre V. Aubert A. Leimgruber F. Spertini P.-A. Bart**
Utilité de la recherche des auto-anticorps dans la pratique quotidienne.
Revue Médicale Suisse 2009;5:823-831.

54. Morton S., Powell R.

An audit of cyclosporin for systemic lupus erythematosus and related overlap syndromes: limitations of its use.

Ann Rheum Dis. 2000;59:487-9.

55. J-L.Preud'homme.

Autoimmunité et auto-anticorps.

Paris :cahier de formation biologie médicale 1999,13 :4-45.

56. Emlen W, O'Neill L.

Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with 10 immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays.

Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 1612-8.

57. Fritzler MJ.

Autoantibody testing . Procedures and significance in systemic rheumatic diseases.

Meth Archiv Exp Pathol. 1986; 12: 224-60.

58. K. Lassoued , P. Coppo , V. Gouilleux-Gruart

Place des anticorps antinucléaires en pratique Clinique.

Réanimation 14 (2005) 651-656.

59. Abuaf N, Lelong F, Johanet C, Goossens D, Aline E, Chotel M.

La valeur diagnostique des anticorps anti-ADN dépend de la technique utilisée pour leur dépistage.

Rev Med Interne 1987;8:157-62.

60. Hahn BH.

Antibodies to DNA.

N Engl J Med 1998;338:1359-68.

61. Romain Lemarié, Florence Jacomet, Brigitte Goutte, Christine Bonnafoux, Arlette Tridon, Bertrand Evrard

Les anticorps anti-ADN natif : validation d'une stratégie originale de détection en deux temps.

Ann Biol Clin 2011 ; 69 (1) : 47-53.

62. Aarden LA, De Groot ER, Feltkamp TEW.

Immunology of DNA III. Crithidia luciliae, a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence.

Ann N Y Acad Sci 1975 ;254 :505-15.

63. Alain Chevailler, Céline Beauvillain, François Carrère

Depistage des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles.
Revue francophone des laboratoires 2006, N°384.

64. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA.

Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists.
Arch Pathol Lab Med 2000;124 (1):71-81.

65. Phan TG, Wong RC, Adelstein S.

Autoantibodies to extractable nuclear antigens:making detection and interpretation more meaningful.
Clin Diagn Lab Immunol. 2002; 9:1-7.

66. Cappelli S,Bellando Randone S,Martinovic´D, Maria-Magdalena T,et Al.

To Be or Not To Be," Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity.
Elsevier Inc. 0049-0172/12/2012 589 doi:10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.

67. Tellier S, Bader-meunier B et Al

Initial presentation and outcome of pediatric onset mixed connective tissue disease : a french multicenter retrospective study.
PubmedJoint bone spine. 2016 May;83(3):369-71.

68. Michels H.

Course of mixed connective tissue disease in children.
Ann Med.

69. Tiddens HAWM, vanderNet JJ, deGraeff-Meeder ER, et al.

Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up.
J Pediatr.1993 ; 122:191- 7.

70. Yokota S., Imagawa T., Katakura S., Itoh S. 1., Mitsuda T., Fujikawa S., et al.

Mixed connective tissue disease in childhood: a nationwide retrospective study in Japan.
Acta Paediatr Jpn. 1997;39:273-6.

71. Kotajima L., Aotsuka S., Sumiya M., Yokohari R., Tojo T., ka R.

Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan.
J Rheumatol. 1996;23: 1088-94.

72. Kaufman R. L., Kitridou R. C.

Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol. 1982;9:549–55.

73. Siamopoulou–Mavridou A, Manoussakis M. N., Mavridis A K., Moutsopoulos H. M.

Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset.

Ann Rheum Dis. 1988;47:982–7.

74. Lundberg L, Hedfors E.

Pregnancy outcome in patients with high titer anti–RNP antibodies. A retrospective study of 40 pregnancies.

Rheumatol. 1991; 18:359–62.

75. Kari.1 et Al.

A Pregnancy outcome in connective tissue diseases.

Saudi Med J. 2001;22:590–4.

76. Alarcon–Segovia D., Cardiel M. H.

Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients.

J Rheumatol. 1989 ; 16 : 328 – 34.

77. Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S.

Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In : Mixed Connective Tissue Diseases and Antinuclear Antibodies.

Amsterdam: Elsevier, 1987: 41– 47.

78. Amigues JM, Cantagrel A, Abdal M, Mazieres B.

Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti – RNP antibodies. Autoimmunity Group o hospitals of Toulouse.

J Rheumatol 1996 ; 23: 2055 – 62

79. Van den Hoogen F. H., Spronk P. E., Boerbooms A M., Bootsma H., de Rooij D.I.,Kallenberg C. G., et al.

Long-term follow-up of 46 patients with anti–(U1)snRNP antibodies.

Br J Rheumatol. 1994;33:1117–20.

- 80. Houtman P. M., Kallenberg C. G., Limburg P. c., van Leeuwen M. A, van Rijswijk M.H.,**
The T. H. Fluctuations in anti-nRNP levels in patients with mixed connective tissue disease are related to disease activity as part of a polyclonal B cell response.
Ann Rheum Dis.1986;45 :800-8.
- 81. Stephen D., Prystowsky S. D.**
Mixed connective tissue disease.
West J Med.1980;132:288-93.
- 82. Paul K, Jennifer M. Grossman et Al**
Treatment of Mixed Connective Tissue Disease.
Rheum Dis Clin N Am 31 (2005) 549-565.
- 83. Bontoux D.**
Le livre de l'interne - Rhumatologie.
Flammarion, Paris,2002, 51 - 57, 332 - 337.
- 84. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM.**
Use of methotrxate in juvenile idiopathic arthritis.
Arch Dis child, 2003, 88, 197 - 200.
- 85. Kowal bielecka O et Al.**
Use of methotrexate in patients with scleroderma and mixed connective tissue disease.
Clin Exp Rheumatol. 2010 sep-oct. NCBI.
- 86. Ulmer A, Kotter 1., Pfaff A, Fierlbeck G.**
Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease.
J Am Acad Dermatol.2002;46: 123-7.
- 87. Bodolay E., Csiki Z., Szekanecz Z., Ben T., Kiss E., Zeher M., et al.**
Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD).
Clin Exp Rheumatol. 2003 ;21 :313-20.
- 88. Rich S., Kaufmann E., Levy P. S.**
The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.
N Engl J Med. 1992;327:76-81.

- 89. Simonneau G., Barst R. J., Galie N., Naeije R., Rich S., Bourge R. c., et al.**
Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.
Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:800-4.
- 90. Channick R. N., Simonneau G., Sitbon O., Robbins I. M., Frost A, Tapson V. F., et al.**
Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study.
Lancet. 2001;358:1119-23.
- 91. O'Callaghan D. S., Gaine S. P.**
Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension.
Clin Chest Med. 2007;28: 169-85, ix.
- 92. Dahl M., Chalmers A, Wade I., Calverley D., Munt B.**
Ten year survival of a patient with advanced pulmonary hypertension and mixed connective tissue disease treated with immunosuppressive therapy.
J Rheumatol. 1992;19:1807-9.
- 93. Alacron-segovia D, Villareal M**
Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies.
Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1987. p.23e30.
- 94. Kitridou R. c., Akmal M., Turkel S. B., Ehresmann G. R., Quismorio F. P., Jr., Massry S.G.**
Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study.
Sernin Arthritis Rheum. 1986;16:135-45.
- 95. Stephen E, Nadeau S. E.**
Neurologic manifestations of connective tissue disease.
Neurol Clin. 2002;20:151-78, vi.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قِسْمُ الطَّبِيبِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي ...
- وأن أصون حياة الإنسان في كافة أذوارها . في كل الظروف والأحوال بآذلا وشي في استنقاذها من الهلاك والمرضى والألسم والقتل .
- وأن أحفظ للناس كرامتهم ، وأستر عورتهم ، وأكرم سيرهم
- وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله ، بآذلا رعائتي الطبية للقريب والبعيد ، للصالح والمخاطئ ، والصديق والعدو
- وأن أشتبر على طلب العلم ، أسخره لنفع الإنسان .. لا لإذاه .
- وأن أوقر من علمني ، وأعلم من يصغرنني ، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على النبر والتقوى
- وأن تكون حياتي مضدافي إيمان في سري وعلانياتي ، نقية ومأ يثينها تجاه الله ورسوليه والمؤمنين .

وَاللَّهُ عَلَيَّ بِأَقْوَلِ شَهِيدٌ

الخصائص المناعية و السريرية لمرضى ضامة الانسجة المختلفة

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2018/05/21

من طرف

السيد محمد أيوب المتصدق

المزداد في 27 أكتوبر 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الضامة المختلفة - متلازمة شارب - الأجسام المضادة- الأشكال السريرية

اللجنة

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد ب. أدمو

أستاذ في أمراض المناعة

القضاة

السيدة و. حوكر

أستاذة مبرزة في أمراض الجلد

السيدة و. فاضلي

أستاذة مبرزة في أمراض الكلي

السيدة ا. البوشتي

أستاذة مبرزة في أمراض المفاصل

