

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 48

**CONNECTIVITE MIXTE CHEZ L'ENFANT
(SYNDROME DE SHARP)
A PROPOS DE CINQ CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Sanae SELLAY

Née le 01 Mai 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Connectivite mixte - Sharp - Etiopathogenie - Diagnostic - Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. B. CHKIRATE
Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. H. AIT OUAMAR
Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOURIK
Professeur Agrégé de Pédiatrie

}

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

11. Mai et Novembre 1982

- 12. Pr. ABROUQ Ali*
- 13. Pr. BENOMAR M'hammed
- 14. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 15. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 18. Pr. BALAFREJ Amina
- 19. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 22. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 26. Pr. NAJI M'Barek *
- 27. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 28. Pr. BENJELLOUN Halima
- 29. Pr. BENS Aid Younes
- 30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 31. Pr. IHRAI Hssain *
- 32. Pr. IRAQI Ghali
- 33. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
athologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 34. Pr. AJANA Ali
- 35. Pr. AMMAR Fanid
- 36. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 37. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 38. Pr. EL HAITEM Naïma
- 39. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 40. Pr. EL YAACoubi Moradh
- 41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 42. Pr. LACHKAR Hassan
- 43. Pr. OHAYON Victor*
- 44. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 45. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
- 46. Pr. DAFIRI Rachida
- 47. Pr. FAIK Mohamed
- 48. Pr. HERMAS Mohamed
- 49. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 50. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 51. Pr. AOUNI Mohamed
- 52. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 54. Pr. CHAD Bouziane
- 55. Pr. CHKOFF Rachid
- 56. Pr. KHARBACH Aïcha
- 57. Pr. MANSOURI Fatima
- 58. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 59. Pr. SEDRATI Omar*
- 60. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 61. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 62. Pr. ATMANI Mohamed*
- 63. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 64. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 65. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 66. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 67. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 68. Pr. BENSOUDA Yahia
- 69. Pr. BERRAHO Amina
- 70. Pr. BEZZAD Rachid
- 71. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 72. Pr. CHANA El Houssaine*
- 73. Pr. CHERRAH Yahia
- 74. Pr. CHOKAIRI Omar
- 75. Pr. FAJRI Ahmed*
- 76. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 77. Pr. KHATTAB Mohamed
- 78. Pr. NEJMI Maati
- 79. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 80. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 81. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

82. Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed
84. Pr. BENOUDA Amina
85. Pr. BENSOUADA Adil
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
87. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
88. Pr. CHRAIBI Chafiq
89. Pr. DAOUDI Rajae
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
93. Pr. FELLAT Rokaya
94. Pr. GHAFIR Driss*
95. Pr. JIDDANE Mohamed
96. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
97. Pr. TAGHY Ahmed
98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen
100. Pr. AL BAROUDI Saad
101. Pr. BENCHERIFA Fatiha
102. Pr. BENJAAFAR Nouredine
103. Pr. BENJELLOUN Samir
104. Pr. BEN RAIS Nozha
105. Pr. CAOUI Malika
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
108. Pr. EL AOUAD Rajae
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
110. Pr. EL HASSANI My Rachid
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader
114. Pr. ESSAKALI Malika
115. Pr. ETTAYEBI Fouad
116. Pr. HADRI Larbi*
117. Pr. HASSAM Badredine
118. Pr. IFRINE Lahssan
119. Pr. JELTHI Ahmed
120. Pr. MAHFOUD Mustapha
121. Pr. MOUDENE Ahmed*
122. Pr. OULBACHA Said
123. Pr. RHRAB Brahim
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
125. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*
127. Pr. ABDELHAK M'barek
128. Pr. BELAIDI Halima
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane
130. Pr. BENTAHILA Abdelali
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique

132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 133. Pr. CHAMI Ilham
 134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 135. Pr. EL ABBADI Najia
 136. Pr. HANINE Ahmed*
 137. Pr. JALIL Abdelouahed
 138. Pr. LAKHDAR Amina
 139. Pr. MOUANE Nezha

Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane
 141. Pr. AMRAOUI Mohamed
 142. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 143. Pr. BARGACH Samir
 144. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
 145. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 146. Pr. CHAARI Jilali*
 147. Pr. DIMOU M'barek*
 148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 149. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 151. Pr. FERHATI Driss
 152. Pr. HASSOUNI Fadil
 153. Pr. HDA Abdelhamid*
 154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 155. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 156. Pr. MANSOURI Aziz
 157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 158. Pr. RZIN Abdelkader*
 159. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*
 162. Pr. BELKACEM Rachid
 163. Pr. BELMAHI Amin
 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 167. Pr. GAOUZI Ahmed
 168. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 170. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 171. Pr. MOULINE Soumaya
 172. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 173. Pr. OUZEDDOUN Naima
 174. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

175. Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesslem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 213. Pr. CHAOUI Zineb
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 218. Pr. EL OTMANY Azzedine
 219. Pr. GHANNAM Rachid
 220. Pr. HAMMANI Lahcen
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 222. Pr. ISMAILI Hassane*
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 225. Pr. TACHINANTE Rajae
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-ptisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-ptisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
 230. Pr. BENAMR Said
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 232. Pr. CHERTI Mohammed
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 234. Pr. EL HASSANI Amine
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 236. Pr. EL KHADER Khalid
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJIL Maria

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie

252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 334. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 335. Pr. AMRANI Mariam
- 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 340. Pr. BOULAADAS Malik
- 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 343. Pr. CHERRADI Nadia
- 344. Pr. EL FENNI Jamal*
- 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 348. Pr. HACHI Hafid
- 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 351. Pr. KHABOUZE Samira
- 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 353. Pr. LEZREK Mohammed*
- 354. Pr. MOUGHIL Said
- 355. Pr. NAOUMI Asmae*
- 356. Pr. SAADI Nozha
- 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 358. Pr. TARIB Abdelilah*
- 359. Pr. TIJAMI Fouad
- 360.** Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

361. Janvier 2005

- 362. Pr. ABBASSI Abdellah
- 363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 365. Pr. ALLALI Fadoua
- 366. Pr. AMAR Yamama
- 367. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 368. Pr. AZIZ Nouredine*
- 369. Pr. BAHIRI Rachid
- 370. Pr. BARKAT Amina
- 371. Pr. BENHALIMA Hanane
- 372. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 373. Pr. BENYASS Aatif
- 374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 375. Pr. BOUKLATA Salwa

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie

376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
383. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL

489. Pr. AOUFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***



Dédicaces



Je dédie cette thèse :



A ma très chère mère

A qui je dois tout

*Vous m'avez toujours aidé et m'encouragé tout au long de
mes études*

*Vous êtes et vous serez toujours pour moi le symbole de
l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité*

*Que dieu tout puissant, vous protège et vous assure une
bonne santé et longue vie .*





A mon très cher père

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie





A mes chères sœurs Chaimae et Safae

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A mes chers frères Mohamed et Ayoub

Merci pour la joie que vous me procurez et j'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Puisse Dieu tout puissant jouir votre vie, vous combler d'avantage, t'apporter bonheur, et t'aider à réaliser tous vos vœux.





A mes grands – mères

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

A la mémoire de mes grands – pères

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis...

A ma famille

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.





*A mes meilleurs amies Afaf, Amal, leila, Hajar,
Saliha, Karima*

*En souvenir d'agréables moments passées ensemble, et en
témoignage de notre amitié .*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère
que notre amitié restera intacte et durera pour toujours*

A mes très chers amis.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail*

*A tous ceux qui ont pour mission de cette pénible tâche de
soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien – être
physique, psychique et social*

*A tous les enfants malades.... Que dieu nous aide à apaiser
leur souffrances....*

*A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce
travail*





Remerciements



A notre maître et Président de thèse

Monsieur Bentahila A.

Professeur de pédiatrie

Vous nous avez honorablement, fait preuve de votre qualité de maître, en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous avons, pendant longtemps, bénéficié de votre savoir, votre manière d'enseignement et votre bienveillance.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et notre grande reconnaissance

À notre maître et Rapporteur de thèse

Madame Chkirate B.

Professeur de pédiatrie

Vous avez aimablement accepté de diriger ce travail, nous avons le plus grand plaisir de travailler sous votre direction.

Nous vous remercions vivement pour l'aide et les conseils que vous nous avez prodigué pour l'élaboration de ce travail.

C'est grâce à votre aide que nous avons pu surmonter de très nombreuses difficultés

Que votre sérieux nous soit un exemple à suivre

Avec mes vifs remerciements et ma très haute considération

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Ait Ouamar H.

Professeur de pédiatrie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant à notre travail et en acceptant de le juger.

Votre large compétence, votre dévouement et votre rigueur dans le travail sont autant d'exemples pour nous.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve.

À notre maître et juge de thèse

Madame Jabourik F.

Professeur de pédiatrie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Nous avons été très touchés par l'accueil chaleureux que vous nous avez réservé

Vos qualités professionnelles et humaines, votre ardeur et lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre .

Veillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et de notre grande reconnaissance

Sommaire :

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
Physiopathologie - ethiopathogenie	8
CRITERES DE DIAGNOSTIC	18
MATERIEL ET METHODES	24
RESULTATS	26
OBSERVATION NUMERO 1 :	27
OBSERVATION NUMERO 2 :	34
OBSERVATION NUMERO 3:	41
OBSERVATION NUMERO 4 :	50
OBSERVATION NUMERO 5 :	59
RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS	65
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	66
II. DONNEES CLINIQUES :	68
III. LES DONNEES BIOLOGIQUES :	72
IV. DONNEES DE L'IMAGERIE :	76
V.DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :	78
V. TRAITEMENT :	79
VI. EVOLUTION :	81

DISCUSSION ET COMMENTAIRES	82
I. SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE	83
1. Fréquence :	83
2. Age :	84
3. Sexe :	84
II. SUR LE PLAN CLINIQUE :	85
1. Tableau clinique initial :	85
2. Les signes généraux :	85
3. Atteinte articulaire :	86
4. Atteinte cutanéomuqueuse :	87
5. Atteinte musculaire :	89
6. Atteinte respiratoire :	89
7. Autres atteintes :	90
III. SUR LE PLAN PARACLINIQUE :	95
1. La Biologie :	95
2. La radiologie :	100
3. L'histologie :	102
4. La capillaroscopie :	103
5. Electromyogramme :	104
6. Epreuve fonctionnelle respiratoire(EFR) :	104
IV. SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE :	105
1. But :	105
2. Moyens et indications :	105
a. Corticothérapie :	106
b. Les AINS :	107

c. Immunosuppresseurs :	107
d. Antipaludéens de synthèse :	109
e. Autres en fonction de l'organe atteint :	110
3. Autres modalités thérapeutiques :	111
a. La kinésithérapie :	111
b. Le soutien psychologique :	111
c. L'hygiène de vie :	112
V. SUR LE PLAN EVOLUTIF ET PRONOSTIC :	113
CONCLUSION	117
RESUMES	123
BIBLIOGRAPHIE	127

Abréviations :

AAN : anticorps anti-nucléaire

Ac anti-DNA natif: anticorps anti-acide-desoxy-ribonucléique double brin

Ac anti-ENA : *anticorps anti-extractable nuclear antigen*

Ac anti-JOI : anticorps anti-synthétase

Ac anti-RNP : anticorps anti-ribonucléoprotéine

Ac anti-Sm : anticorps anti-Smith

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

AJI : arthrite juvénile idiopathique

ALAT : alanine amino-transférase

ASAT : aspartate amino-transférase

ASLO : anti streptolysine O

CM : connectivite mixte

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : cytomégalovirus

CPK : créatinine phosphokinase

CRP : Protéine C réactive

EBV : Epstein-Barr Virus

DLCO : diffusion pour le monoxyde de carbone

ECG : électrocardiogramme

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

ELISA: *Enzyme Linked ImmuncSorbent Assay*

EMG : électromyogramme

Fc : fréquence cardiaque

GNE : glomérulonéphrite extramembraneuse

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

LDH : lactate deshydrogénase

LES : lupus érythémateux systémique

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Ig : immunoglobuline

NFS : numération formule sanguine

PCR : Protéine C réactive

PM/DM: polymyosite/dermatomyosite

RA : réserves alcalines

SGS : syndrome de Gougerot-Sjôgren

SSc : sclérodermie systémique

TDM : tomodensitométrie

VGM : volume globulaire moyen

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VS : vitesse de sédimentation

Table des illustrations :

Photos :

Fig. 1 : phénomène de raynaud

Fig. 2 : nodosités de Gottron sur la main droite

Fig. 3 : nodosités de Gottron sur la main gauche

Fig. 4 : nodosités de Gottron sur le coude droit

Fig 5 : nodosités de Gottron sur le coude gauche

Tableaux :

Tableau 1 : Critères d'Alarcon – Segovia pour la connectivite mixte

Tableau 2 : Critères de Kahn pour la connectivite mixte en 1990

Tableau 3 : Critères de Sharp pour la connectivite mixte en 1987

Tableau 4 : Critères de Kasukawa pour la connectivite mixte en 1987

Tableau 5 : Incidence hospitalière annuelle de la connectivite mixte

Durant la période d'étude

Tableau 6 : répartition de la connectivite mixte selon les tranches d' âge

Tableau 7 : tableau récapitulatif des différents signes systémiques chez nos Patients atteints de connectivite mixte

Tableau 8: Valeurs de la VS au diagnostic

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des différents signes biologiques chez nos patients atteints de connectivite mixte

Tableau 10 : Evolution de 224 patients pédiatriques atteints de connectivite Mixte



Introduction



Le syndrome de Sharp appelé communément connectivite mixte a été décrit pour la première fois en 1972 par SHARP et COLL [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 ribonucléoprotéines >> (RNP), elle représente une forme de chevauchement entre différentes maladies de système à savoir le lupus érythémateux aigu disséminé(LEAD), la sclérodermie, la dermatopolymyosite et l' arthrite juvénile idiopathique [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 avec retentissement sur le pronostic vital [2].

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

La connectivite mixte est généralement l'apanage du sujet adulte et se voit peu fréquemment chez l'enfant mais reste probablement sous – évalué, l'incidence annuelle est estimée à 0.1 /100000.

Les formes infantiles sont particulières par la plus grande fréquence des atteintes cardiaques, rénales, pulmonaires et du syndrome de Gougerot – Sjogren [4] .

Leur traitement délicat doit être conduit sur plusieurs années. La plupart de ces affections se poursuivent à l'âge adulte et leur prise en charge doit être assurée par une équipe pédiatrique spécialisée .

Le but de notre travail effectué à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER) par l'analyse de 5 cas de connectivite mixte colligés au service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique est d'atteindre les objectifs suivants :

1. Une approche épidémiologique de cette affection .
2. Une étude des aspects cliniques et para – cliniques de la maladie .
3. Faire le point sur les moyens thérapeutiques utilisés, leur tolérance et leur efficacité
4. Les aspects évolutifs de la connectivite mixte.

Ceci non seulement dans un esprit d'analyse rétrospective « passive », mais dans l'espoir de mettre l'accent sur les orientations nouvelles, qui, elles même sont une source d'espoir pour les prochaines années.



Historique



Une connectivite est une affection systémique d'origine auto - immune. Elle s'accompagne d'anomalies immunitaires (auto - anticorps, complexes immuns circulants, modification des réponses immunes).

A côté des connectivites majeures et bien définies comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la dermatopolymyosite, la sclérodermie systémique, il est admis que ces différentes connectivites individualisées peuvent s'associer, intriquer leurs signes, se succéder ou donner lieu à des formes de chevauchement, plus ou moins facile à classer (overlap syndrome des anglo-saxons).

C'est parmi ces connectivites intriquées et/ou mal classables que Sharp et al., en 1969 et 1972 [1] ont isolé une nouvelle entité nosologique qu'ils ont appelé « **Mixed Connective Tissue Disease** »(**MCTD**) ou **connectivite mixte**. Pour Sharp et al., la MCTD regroupait d'emblée et en proportion variable des signes de lupus érythémateux disséminé (LED), de sclérodermie systémique (SS), de dermatopolymyosite (DPM) et de polyarthrite rhumatoïde (PR) ; d'où l'adjectif mixte qu'ils ont proposé. 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 ribonucléoprotéine (RNP), appartenant aux fractions solubles du noyau cellulaire. C'est plus précisément l'une des sous-unités protéiques des RNP qui représente la cible habituelle de ces auto-anticorps : il s'agit d'une protéine de 70 kDa, associée à l'une des variétés d'ARN riche en uridine (l'ARNU1).

Hamburger avait rapporté la bénignité à un prétendu effet protecteur des anti-RNP vis-à-vis des anti-DNA.

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. 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. 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. Quant à la caractéristique de bénignité, elle a disparu de la description.

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) .

On peut conclure d'après ces notions que :

- ✧ Le syndrome de Sharp représente 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.
- ✧ une connectivite mixte : syndrome de Sharp associée à des atteintes viscérales.
- ✧ le syndrome de chevauchement : associe au moins deux maladies différenciées par leurs critères. les plus fréquents associent LES/SSc, SSc/DPM, LES/ PR, LES / SGS.
- ✧ connectivites indifférenciées : sont les connectivites qui ne sont pas encore classables dans une entité définie. Par définition, le qualificatif « indifférenciée » sous – entend une opposition avec les formes caractérisées répondant à des critères reconnus et validés de classification.

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.



Physiopathologie - ethiopathogenie



I. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES :

➤ Description :

La nature des antigènes nucléaires initialement évoquée dans l'étude de Sharp a été précisée par la suite[1]. Ces antigènes font partie d'un constituant du noyau cellulaire appelé *spliceosome* dont la fonction est de permettre la maturation d'acides ribonucléiques pré - messagers (pré-m RNA) en acides ribonucléiques messagers (mRNA). Le spliceosome contient des petites ribonucléiques appelés sn RNP (small nuclear ribonucleoproteines) constituées de l'association d'acide ribonucléique (RNA) et de polypeptides. Ces acides ribonucléiques sont de petite taille, dénommées sn RNA (small nuclear RNA) et riches en uridine (U sn RNA). Il existe plusieurs types d' U sn RNA identifiés de U1 sn RNA à U13 sn RNA. Plusieurs polypeptides associés aux U sn RNA ont été identifiés : les protéines 70KD, A, B1/B2 ,C, D1-3, E, F ,G.

Les antigènes nucléaires ont été nommés Usn RNP, les anticorps anti U RNP .D' autres constituants du spliceosome peuvent faire l ' objet d'une réponse immunitaire: les hn RNPs (heterogen nuclear RNP). Le système Smith (Sm) est également constitué d' U snRNP notamment U1,U2, U4, U5 et U6 sn RNP contenant plus particulièrement les protéines B1/B2, D1- 3, E, F et G .

➤ Détermination :

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 immunoélectrophorèse, puis l'ELISA qui permet un dosage quantitatif des anticorps anti - RNP et une meilleure précision du sous – type d' anticorps anti – RNP .

La connectivite mixte est marquée par une positivité des anticorps anti – RNP dans 100 % des cas, à un taux particulièrement élevé [1] notamment par rapport au lupus érythémateux systémique [6, 7]. le taux en hémagglutination est en général supérieur à 1/1600 ce qui correspond à un taux de 1/64 à 1/128 en contre – immunoélectrophorèse. L'étude en immunofluorescence indirecte sur cellules *hep 2* montre un aspect moucheté.

Le concept central du syndrome de Sharp repose sur la réponse immune dirigée contre un constituant du noyau cellulaire, la ribonucléoprotéine U1 (U1 - RNP), phénomène qui se traduit par la présence d'anticorps antinucléaires d'aspect moucheté à l' IF et d 'anticorps anti (U1) 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 dirigés contre les U1– RNP s, 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 [8, 9,10].

Il est spécifique de l' U1 RNP de 68 – 70 KD mais peut reconnaître les polypeptides A,C, B/B' et D. Il n'y a pas de réaction croisée entre cet Ac et l' Ac anti Sm. Des patients atteints de LEAD peuvent avoir un anti – U1 RNP positif. Des anti U1 RNA ont été plus récemment rapportés dans les connectivites mixtes. Ils seraient plus spécifiques que les anti U1 RNP et mieux corrélés à une activité de la maladie[11].

➤ **Autres auto-anticorps : [12, 13, 14,15]**

Les anticorps anti nucléaires sont présents dans 97 % des cas à des taux élevés, supérieurs à 1 / 2560 en hémagglutination.

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

Les facteurs rhumatoïdes sont présents dans 57 % des cas.

Des 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 sclérodermie systémique, les anticorps anti SSA et anti SSB un chevauchement avec un syndrome de gougérot sjogren .

➤ **Rôle des antigènes modifiés :**

La réponse immunitaire dans la connectivite mixte est préférentiellement dirigée contre des ribonucléoprotéines (RNP). les antigènes U RNP sont constitués de l' association d' un U RNA et de protéines. ces protéines porteuses peuvent subir des modifications au cours du temps, de part leurs fonctions catalytiques (phosphorylation, glycosylation), ou en réponse à un stimulus extérieur responsable par exemple d'une apoptose, d' une oxydation ... Il en résulte l' apparition d'antigènes modifiés. Il a été démontré que ces antigènes modifiés ont un potentiel immunisant plus important que les antigènes natifs dans les modèles animaux[16]. Des anticorps spécifiques des formes modifiées des protéines sont retrouvés et sont différents des anticorps dirigés contre les formes natives[17]. les anticorps dirigés contre les formes modifiées U1 RNP –

70 KD apparaissent en premier et sont suivis d' anticorps dirigés contre les formes natives[18]. En réponse à un stimulus extérieur et sous certaines conditions immunologiques, l' apparition d' antigènes modifiés via une apoptose pourrait être le point de départ d' une réponse auto – immune pathologique et conduire à l' apparition de plusieurs auto – anticorps dirigés contre les protéines des RNP. Dans la connectivite mixte, il pourrait s'agir d' un défaut d'élimination des antigènes modifiés[19], une tolérance insuffisante des lymphocytes B et T aux antigènes modifiés et enfin les effets immunostimulateurs conférés aux protéines par leurs RNA [20].

➤ **Extension antigénique : [21,22]**

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 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.

➤ **Développement de la réponse immunitaire :**

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

1. Rôle des lymphocytes T :

la réponse immune B est dépendante des lymphocytes T. Les lymphocytes T semblent essentiels pour le développement et l'extension d'une réponse anti – RNP significative dans la connectivite mixte[23]. Des modèles murins montrent que le transfert de lymphocytes T réactifs aux sn RNP suffit à induire l'apparition d' anticorps anti – RNP[24]. 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 role dans la différenciation et la prolifération cellulaire B[23] .

il est à noter que l' expression clinique de la connectivite mixte et les anti U1 RNP – 70 KD sont liés au HLA DR4. la réponse T anti U1 RNP est également lié au HLA DR4[24,25]. Ceci suggère qu'une étape cruciale dans le développement de la réponse auto – immune anti RNP se situe au niveau des lymphocytes T .

2. 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 etre 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. 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. une des explications à cette extinction progressive de l' immunité chez ces patients pourrait être une diminution de lymphocytes T autonomes à durée de vie prolongée[26] .

3. 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). Leadbetter et al .[27] 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 autoréactifs[28]

2. FACTEURS GENETIQUES :

Plusieurs terrains génétiques du CMH peuvent être associés à la connectivite mixte.

Les études portant sur les antigènes d'histocompatibilité ont montré une augmentation du phénotype H LA DR 4, par ailleurs positivement corrélé à l'atteinte articulaire [29] .

Gendi et al. [12] soulignent que l'HLA DR 5 est plus souvent présent chez les patients ayant 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.

Dans la connectivite mixte il est rapporté une association étroite entre le développement d'anti U1 RNP – 70 KD et la présence de HLA DR4 et DR2 chez 85% des patients [30,31,32]. De même il a été démontré que 95% des patients porteurs d'anticorps anti U1 RNP et anti U1 RNA possèdent un HLADR4 ou DR2 [32]. Les patients ayant un anti – RNP 70 KD formeraient un groupe génétiquement distinct sur la base d'une incidence élevée de l'haplotype HLA DR4 chez ces patients et d'une symptomatologie clinique distincte associant un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une hypokinésie oesophagienne, une myosite, des télangiectasies et une sclérodactylie semblable au syndrome de CREST .

L'haplotype 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 aux DR4 et DRW 35 et peut-être à l'haplotype Gm1, 3/Gm5, 21.

Une équipe japonaise a montré une susceptibilité particulière et significative chez les sujets HLA DRB 1, HLA DQA 1 et HLA DQB 1 [33], plusieurs études ont mis en évidence une corrélation positive entre la présence d'anticorps anti - RNP et celle de certains allèles DQB 1 du système HLA [34, 35].

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.

En outre, plusieurs loci génétiques ont été trouvés associés aux anti – RNP. Ramos et al. Cervino ont récemment rapporté l'association entre la positivité des anticorps anti – RNP avec un marqueur seul nucléotidique sur le bras long du chromosome 3 à 3q 25 – 26 et sur le bras court du chromosome 3 à 3 p 23 – 24 chez les patients caucasiens et européens [36,37]

3. FACTEURS EXOGENES :

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 [38]. Dans la série de KUMAGAI décrivant diverses connectivites après prothèses mammaires, il y a trois connectivites mixtes [39].

KAHN et AL. ont rapporté quatre patients dont le syndrome de Sharp a débuté après une exposition prolongée aux manomères vinyliques[40]. Quelques cas de connectivite mixte ont également été rapprochés d'une exposition à la silice[41].

La question d'une liaison des connectivites mixtes avec certains virus a été soulevée : cytomégalovirus (CMV)[42], virus influenza B [43], virus humain lymphotrope T de type1 (HTLV1) [44], voire de l'immunodéficience humaine (VIH)[45,46].

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 les compléments responsables des lésions tissulaires avec production de matériel apoptique ce qui entretient la réaction auto – immune et déclenche la maladie.



Critères de diagnostic



1. DESCRIPTION DES CRITERES :

Les trois principaux critères diagnostics ont été publiés en 1987[47]. Il s'agit des critères d'Alarcon – Segovia (tableau 1), des critères de Sharp (tableau 3) et des critères de Kasukawa (tableau 4). Les critères de Kahn et Al .[48] (tableau 2) ont été élaborés après 3ans, assez proche des critères d' Alarcon – Segovia.

Critères d' Alarcon – Segovia

A. Critère sérologique : Anti – RNP positifs avec un titre supérieur à 1/1600 en hémagglutination.

B. Critères cliniques :

1. Mains gonflés.
2. Synovite
3. myosite
4. Phénomène de Raynaud
5. Acrosclérose

Connectivite mixte si : présence du critère sérologique et au moins 3 critères cliniques, incluant soit synovite soit myosite

(exception : la triade œdème des mains, myosite, phénomène de Raynaud nécessite un 4^{ème} critère clinique)

Tableau 1 : Critères d'Alarcon – Segovia pour la connectivite mixte en 1987[49]

Critères de Kahn

A. Critère sérologique : titre élevé d' anti – RNP ($>1/2000$) d' aspect moucheté

B. Critères cliniques :

1. Phénomène de Raynaud
2. Synovite
3. Myosite
4. doigts gonflés

connectivite mixte si critère sérologique et phénomène de Raynaud et au moins 2 des 3 signes restants

Tableau 2 : Critères de Kahn pour la connectivite mixte en 1990 [48]

Critères de Sharp

A. Critères majeurs :

1. Myosite sévère.
2. Atteinte pulmonaire (DLCO < 70 % théorique et ou HTAP et / ou prolifération vasculaire à la biopsie pulmonaire) Phénomène de Raynaud ou dysmotilité oesophagienne
3. Tuméfaction des mains ou sclérodactylie
4. Anti – ENA > 1/ 10000 et anti - U1 RNP positifs et anti – Sm négatifs

B. Critères mineurs :

1. Alopecie 7. Névralgie du trijumeau
2. Leucopénie 8. Rash malaire
3. Anémie 9. Thrombocytopénie
4. Pleurésie 10. Myosite modérée
5. Péricardite 11. Antécédent de tuméfaction des mains
6. Arthrite

Diagnostic certain : 4 critères majeurs, anti Sm (-) et anti RNP > 1/ 4000

Diagnostic probable : 3 critères majeurs et absence d'anticorps ou

2 critères majeurs, un critère mineur et anti RNP
> 1/ 1000

Tableau 3 : Critères de Sharp pour la connectivite mixte en 1987[50]

Critères de R. Kasukawa

A. Symptômes communs :

1. Phénomène de Raynaud
2. Tuméfaction des doigts et mains

B. Anti – sn RNP positifs

C. Symptômes mixtes

1. Signes de lupus :

- a. Polyarthrite
- b. Adénopathies
- c. Erythème facial
- d. Péricardite ou pleurésie
- e. Leucopénie ou thrombopénie

2. Signes de sclérodermie :

- a. Sclérodactylie
- b. Fibrose pulmonaire ou syndrome restrictif ou diminution de la capacité de diffusion
- c. Hypomotilité oesophagienne ou dilatation oesophagienne

3. Signes de polymyosite :

- a. Faiblesse musculaire
- b. Elévation des CPK
- c. Atteinte myogène à l'Electromyogramme

Connectivite mixte si : au moins un des deux symptômes communs avec anti – RNP positifs et au moins un symptôme mixte dans au moins trois des catégories

Tableau 4 : Critères de Kasukawa pour la connectivite mixte en 1987[51]

2. ETUDE COMPARATIVE DES CRITERES :

Depuis sa description initiale, plusieurs ensembles de critères diagnostics ont été utilisés. En 1996, J. M. Amigues et al [52] ont comparé 4 ensembles de critères diagnostics. Les conclusions de cette étude ont mis en exergue la meilleure performance des critères formulés par Alarcon – Segovia et Villaréal ,avec lesquels le diagnostic de connectivite mixte peut être porté avec une sensibilité de 62.5% et une spécificité de 86.2% [52]. Des résultats comparables sont aussi obtenus en utilisant les critères de Kahn et Appelboom ,ainsi que les critères de Sharp et ceux de R. Kasukawa .

Par ailleurs, les critères de R. Kasukawa [51] décrits au départ chez l'adulte ont fait l'objet d' une étude à long terme qui a démontré leur applicabilité chez l'enfant [53] .

Dans cette étude, 14 patients âgés de 5.2 à 15.6 ans ont été suivis pendant une période de 9.3 ans. Tous présentaient une connectivite mixte avec anticorps anti – RNP positifs. Le suivi s'est porté sur la clinique et sur la biologie (Ac anti – RNP, anti – SSA, anti – SSB...). Au terme de cette étude, on s'est rendu compte que les enfants présentaient une symptomatologie comparable à, celle des adultes .

Le syndrome de Raynaud est un des signes les plus typiques de la maladie, il est présent à 93 %. La sclérodermie est observée dans 86 %, l'atteinte articulaire est présente à 71 %, faiblesse musculaire à 70 %. Chez 50 % des patients, on note l'apparition d'un syndrome restrictif.

La forme « lupus – like », « polymyosite – like » ou « dermatopolymyosite – like » répond bien aux corticoïdes, tandis que la forme « sclérodermie – like » y répond moins bien



Matériel et méthodes



Notre travail porte sur l'analyse rétrospective des dossiers d'enfants ayant une connectivite mixte, suivis au service P IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat sur une durée de 8 ans allant de 2004 à 2011 .

Pour chaque observation, on a pu colliger les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives.

Nous avons utilisé les critères de Kasukawa pour l'ensemble des patients sauf un qui a répondu aux critères de Sharp.



Résultats



OBSERVATION NUMERO 1 :

Identité :

Il s'agit de O. Hind Fille de 8 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 4 originaire et habitant à Oued Zem, scolarisée, non mutualiste .

Motif d'hospitalisation : douleurs articulaires.

ATCD :

- Familiaux :

Pas de cas similaires dans la famille

Pas de notion de consanguinité

- Personnels :

- a. Médicaux : vacciné selon le P N I

- b. Chirurgicaux : RAS

- c. Toxiques : RAS

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 2 ans par l' installation progressive d' arthralgies généralisées avec œdème des mains et des pieds surtout pendant les mois hivernales avec lésions cutanées érythémateuses au niveau de la face et des extrémités le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée, d' une asthénie généralisée et un amaigrissement chiffré à 3 kg .

Examen clinique :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 19.5 Kg (- 1 DS) taille : 120 cm (-1DS)

Examen ostéoarticulaire :

- Arthrite des I P P.
- Arthrite des fléchisseurs de poignet droit et gauche .
- Les autres articulations sont libres.
- Aspect en genou varum.
- Pas d' atteinte rachidienne.

Examen cutanéomuqueux :

- Présence de lésions de lupus discoïde au niveau de la face
- Nodosités de Gottron au niveau des 2 mains, des 2 coudes, et des 2 pieds
- Cyanose au niveau des mains et des pieds (syndrome de Raynaud)
- Pas de pâleur ni d'ictère

Examen neurologique :

- légère diminution de la force musculaire globale
- pas d'atteinte neurologique

Examen abdominal :

- Abdomen respire normalement ; pas de voussure ni de cicatrice
- Abdomen souple pas de contracture ni de masse palpable
- Pas d' hépatosplénomégalie, pas de matité

Examen cardiovasculaire :

- Rythme régulier ,B1 et B2 normalement audibles
- Pas de souffle ni de bruit surajouté
- Pouls périphériques sont présents et symétriques
- TA = 10/ 5

Examen pleuropulmonaire :

- Thorax symétrique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçues
- Pas de râles

Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

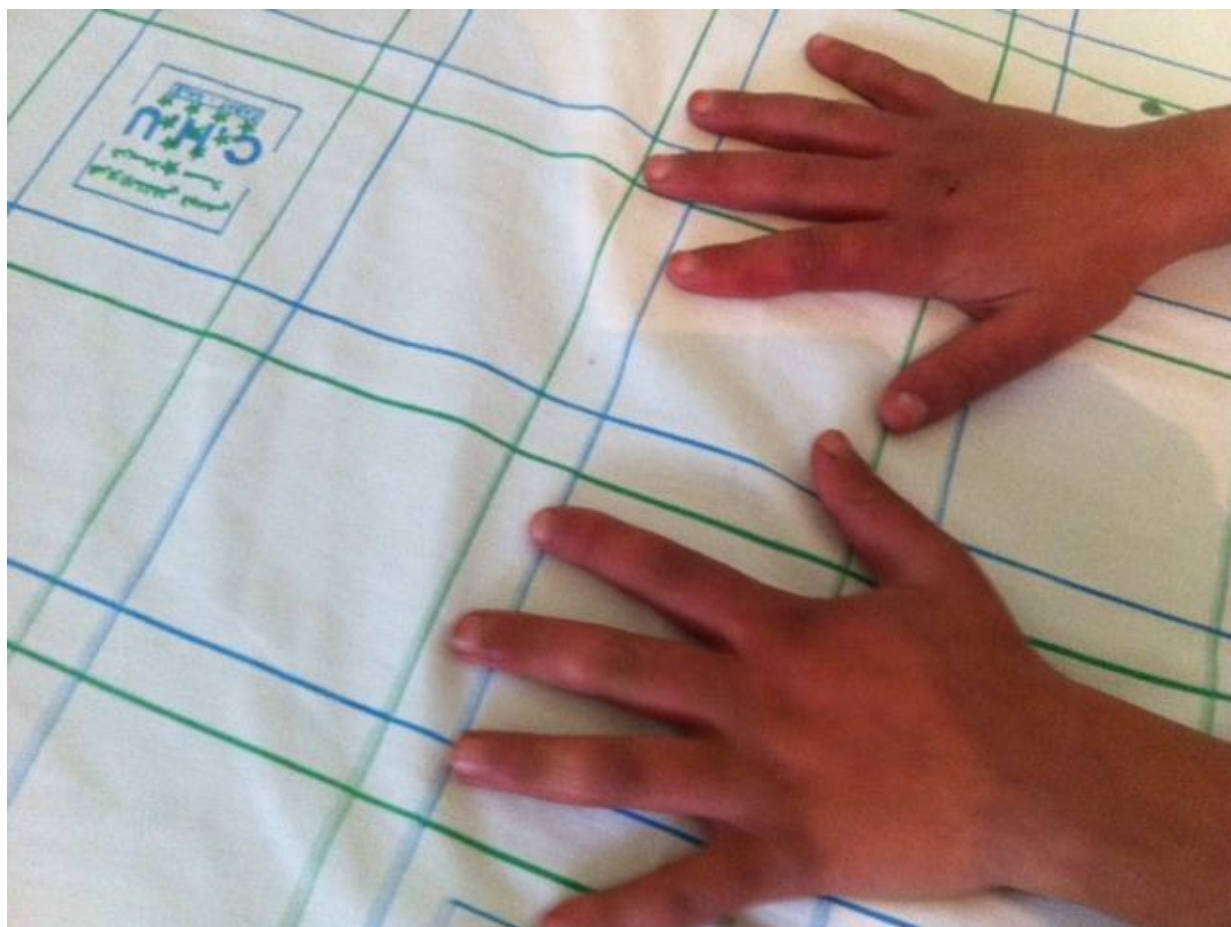


Fig. 1 : phénomène de raynaud

Conclusion :

Fille de 8 ans sans ATCD particuliers qui présente depuis 2 ans des arthralgies généralisées et un œdème des mains et des pieds évoluant dans un contexte d'asthénie chez qui l'examen clinique :

- Une atteinte cutanée : nodosités de Gottron, lupus discoïde
- Une atteinte articulaire : arthrite des IPP, arthrite des fléchisseurs des mains
- Une atteinte musculaire : diminution de la force musculaire
- Syndrome de Raynaud

DIAGNOSTICS à évoquer :

Maladies de système :

- Lupus erythémateux disséminé
- Dermatopolymyosite
- Connectivite mixte

Examens biologiques :

VS = 100 mm

➤ syndrome inflammatoire important

CRP = 11.4

NFS = HB : 11.1 g/dl ; VGM = 78.9 ; CCMH = 35

GB = 7960 ; PNN = 4190 ; Lymphocytes = 2360

PLQ = 484 * 103

Urée = 0.18 créatinine = 5.1

protides = 93 RA = 20

CPK = 111 (15- 140)

Dosage du complément : C3 = 0.82 g/l (0.9 – 1.8)

C4 = 0.1 g/l (0.1 _ 0.4)

Complément hémolytique total = 89%(70 _ 140

Ac anti nucléaires (+) ; Ac anti RNP (+)

Ac anti Sm (+)

Latex waaler rose (+)

ASLO = 600 Ui / ml

Protéinurie de 24 h = 0.17 g / l

Compte d' addis = (-)

ECBU = stérile

Examens radiologiques :

Radio des genoux F + P et Radio des pieds = normal

Examen ophtalmologique : normal

Au total :

Fille de 8 ans qui présente :

- Une atteinte cutanée
- Une atteinte articulaire
- Une atteinte musculaire
- Syndrome de Raynaud

- Un syndrome inflammatoire important
- Un bilan immunologique (+)

Le diagnostic retenu est celui de la connectivite mixte selon les critères de R. Kasukawa .

Traitement :

Au cours de son hospitalisation, la patiente a reçu initialement un traitement par les AINS (Xénid*) ,puis après résultat du bilan. Un traitement par les corticoïdes a été instauré : Isonne * 40 mg /j et

Traitement adjuvant:

- Calcium sirop 1 c à c * 2 / j
- Potassium sirop 1 c à c * 2 / J
- Stérogyl 15 ½ amp à boire tous les 6 mois
- Régime sans sel strict

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par :

- Sur le plan clinique :l' amélioration de la force musculaire, disparition des douleurs articulaires avec une atténuation modérée des signes cutanés
- paraclinique VS = 12

on a décidé alors de diminuer progressivement les corticoïdes (recul actuel de 1an).

OBSERVATION NUMERO 2 :

Identité :

Il s'agit de B. YOUSRA, enfant de 13 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 3, originaire et habitant à Nador, scolarisée (4^{ème} année fondamentale), non mutualiste.

Motif d'hospitalisation : lésions cutanées.

ATCD :

1. Familiaux :

- Consanguinité de 1^{ère} degré.
- Sœur décédée présentant le même tableau clinique
- Mère de 41 ans sans ATCD pathologiques
- Père de 45 ans sans ATCD pathologiques

2. Personnels :

a. Médicaux :

- Pas de notion de contact tuberculeux
- Bien vaccinée selon le PNI

b. Chirurgicaux : Rien à signaler

c. Toxiques : Rien à signaler

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à la petite enfance par l' apparition de taches achromiques généralisées au niveau de tout le corps avec des lésions érythémato – squameuses exacerbées par l' exposition au soleil siégeant au niveau des mains, des pieds et des joues associées à une tuméfaction des mains et des doigts. Par la suite, la patiente a présenté des arthralgies ,des myalgies avec une asthénie généralisée le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée.

Examen clinique :

1. Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives normalement colorées

Poids : 30 Kg (-2 DS) taille : 145 cm (-2 DS) t ° = 37°

2. Examen cutanéomuqueux :

- Syndrome de Raynaud
- Taches érythémato – squameuses au niveau des mains, des pieds et des joues avec des lésions dyschromiques généralisées et une pulpite.
- Erythrose au niveau des joues
- Ulcérations au niveau de la muqueuse buccale

3. Examen ostéo – articulaire :

- Douleur à la mobilisation des articulations sans signes inflammatoires locaux
- Aspect scléreux et rétracté au niveau des mains .

4. Examen neurologique :

- diminution de la force musculaire globale et segmentaire
- déficit musculaire 3 / 5

5. Examen de l' abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Pas de voussure ni de cicatrice
- Pas de masse palpable
- Pas d' hépatomégalie ni de splénomégalie

6. Examen cardiovasculaire :

- Rythme régulier ,B1 et B2 normalement audibles
- Pas de souffle ni de bruit surajouté

7. Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçues
- Pas de râles

8. Examen des aires ganglionnaires périphériques : libres

Conclusion :

Il s'agit d'une fille de 13 ans issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degré ayant comme ATCD une sœur décédée présentant le même tableau clinique qui a:

- Une atteinte cutané - muqueuse : lésions érythémato – squameuses au niveau des mains et des pieds avec des ulcérations de la muqueuse buccale, pulpites avec un syndrome de Raynaud .
- Une atteinte ostéo - articulaire : des arthralgies avec un aspect scléreux et rétracté au niveau des mains
- Une atteinte musculaire : diminution de la force musculaire globale et segmentaire avec un déficit musculaire 3 / 5

DIAGNOSTICS à évoquer :

Maladies de système :

- Sclérodermie
- Dermatomyosite juvénile
- Lupus érythémateux disséminé
- connectivite mixte

Examens complémentaires :

*** Examens biologiques :**

VS = 36 mm ; CRP = 11

NFS = HB : 13.5 g/ dl ; VGM = 80 ; CCMH = 27

GB= 5800 ; PNN = 3074 ; Lymphocytes =2262

Fibrinogène = 4.92 (augmentée)

➤ syndrome inflammatoire modéré

Urée = 0.15 g/l (0.15 _ 0.45) ; créatinine = 6 (4 _ 12)

ALAT = 82 Ui /l (<40 Ui /l) ; ASAT = 52 Ui /l (<32 Ui /l)

➤ les transaminases sont légèrement élevées

CPK = 60 (35 _ 170)

Protéinurie de 24 h = 51.2 mg / 24h soit 1.7 mg / kg / 24 h

Bilan immunologique fait à l'institut d'hygiène révèle :

Ac anti Scl 70 = (-), AAN = (-) ; Ac anti DNA = (-)

Ac anti RNP = 7.14 Ui /ml (limite) réalisé sous corticothérapie

Complément hémolytique total = 140% (> 70)

C 3 = 1.6 g/ l (0.9 _ 1.8)

C 4 = 0.31 g / l (0.1 _ 0.4)

*** Examens radiologiques:**

Radio du poumon = normale

Echographie abdomino - rénale + Doppler renal :

Normale avec absence de signes de sténose artérielle

Autres examens :

– EMG :

- Conductions nerveuses motrices et sensibles normales .
- EMG de détection normal .
- Biopsie cutanée et musculaire :
 - Prélèvement cutané montrant un aspect sclerodermiforme .
 - Tissu musculaire sans anomalies morphologiques spécifiques en dehors d'infiltrat inflammatoire .

Au total :

Fille de 13 ans qui présente :

- Une atteinte cutanée
- Une atteinte articulaire
- Une atteinte musculaire :
- Un syndrome inflammatoire biologique
- Ac anti RNP positifs
- Aspect sclérodermiforme sur biopsie cutanée

Le diagnostic retenu est celui de la connectivite mixte selon les critères des R. Kasukawa .

Traitement :

la patiente a été mise sous :

- Corticothérapie :

Isone 60 mg /j

- Un traitement adjuvant :

Calcium sirop 1 c à c * 2 /J

Potassium sirop 1 c à c * 2 / J

Stérogyl 15 ½ ampoule tous les 6 mois

Régime sans sel strict .

EVOLUTION :

Après traitement par les corticoïdes, l'évolution a été marquée par l'amélioration de l'atteinte articulaire et musculaire avec disparition des arthralgies et une amélioration de la force musculaire qui devient 5 /5 ; mais persistance des lésions cutanées qui deviennent généralisées avec un érythème malaire pour cela on a décidé de débiter un traitement par les anti paludéens de synthèse la NIVAQUINE * à la dose de 300 mg /j tout en diminuant très progressivement la dose des corticoïdes .

L'évolution ultérieure avec un recul de 3 ans, va permettre une diminution progressive de la corticothérapie (actuellement sous 5 mg 1 /j /2) et une persistance des lésions cutanées modérées .

OBSERVATION NUMERO 3:

Identité :

Il s'agit de G. Mohamed enfant de 14 ans, originaire et habitant à KHNIFRA, scolarisé, non mutualiste .

Motif d'hospitalisation : polyarthralgie et fièvre prolongée.

ATCD :

- Familiaux :
 - Consanguinité de 2^{ème} degré
 - Pas de cas similaires dans la famille
- Personnels :
 1. Médicaux :
 - fièvre thyphoïde + dermatose desquamante et peau sèche en 1999 .
 - bien vacciné selon le PNI .
 - pas de notion de contagion tuberculeuse
 2. Chirurgicaux : Rien à signaler .
 3. Toxiques : RAS

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 2 mois avant son hospitalisation par l'apparition de douleurs articulaires intéressant surtout les grosses articulations (genou, coude, poignet) accompagnées de diarrhée liquidienne et

sanglante à raison de 5 selles /j et un syndrome de Raynaud discret le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée. Le patient présente également une toux grasse depuis son admission. Il a bénéficié d' une hospitalisation à Meknès ou' il a reçu une corticothérapie à dose non précisée.

Devant la non amélioration de son état le patient nous a été adressé pour PEC

Examen clinique :

Examen général :

Enfant en assez bon état général, conjonctives légèrement décolorées .

fièvre : 39°C

Poids = 41 (- 1 DS) Taille = 160 cm (normal)

Examen cutané – muqueux :

- Peau sèche
- Présence d'une stomatite gingivale
- Un syndrome de Raynaud

Examen ostéo – articulaire :

- Enraidissement ostéoarticulaire diffus .
- Douleur à la mobilisation des grosses articulations (genoux, coudes, poignets)

Examen de l'abdomen :

- Abdomen respire normalement ; pas de cicatrice
- Abdomen souple, de masse palpable
- Pas d' hépatosplénomégalie, pas de matité ni de CVC

Examen cardiovasculaire :

- Pas de déformation thoracique
- Pas de souffle à l' auscultation cardiaque
- B1 et B2 bien perçus aux différents foyers
- Pouls fémoraux (+)
- Pouls = 104 b / min, TA = 12 / 9

Examen pleuropulmonaire :

- Pas de déformation thoracique
- Les vibrations sont vocales sont bien transmises
- Les murmures vésiculaires sont bien perçues
- Râles ronflants à l' auscultation des 2 champs pulmonaires

Le reste de l' examen est sans particularités

Conclusion :

enfant de 14 ans ayant comme ATCD une fièvre thyphoïde + dermatose desquamante en 1999 qui présente depuis 2 mois des polyarthralgies, une diarrhée chronique le tout évoluant dans un contexte de fièvre prolongée chez qui l' examen clinique trouve un enraidissement ostéoarticulaire diffus, une sécheresse de la peau avec une gingivo – stomatite .

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Arthrite juvénile idiopathique
- sclérodermie
- spondyloarthropathie juvénile avec entérocolopathie
- connectivite mixte

Bilan biologique

VS = 140 ; CRP= 98

Fibrinogène = 8.32 g/l (élevé)

➤ Syndrome inflammatoire important

NFS : HB : 8.7 g/dl ; VGM = 80 ; CCMH = 30

Ferritine = 3413.6 ng/ml hyperferritinémie

Anémie hypochrome microcytaire

GB = 5200 ; PNN = 3224 ; LYMPH = 1612

PLQ = 166000

Urée = 0.23 ; Créa = 5

ALAT = 19 (0-41) ; ASAT = 41 (0-46)

CPK = 49 (normale) ; LDH= 710 (élevée)

Calcémie = 98 mg/l (88 -102)

AAN : (+), Ac anti Sm (+), Ac anti RNP (+) ; Ac anti DNA = (-)

Ac anti gliadine (-)

Ac anti SSA (-) Ac anti SSB (-)

Ac anti Scl 70 (-) Ac anti Jo – 1 (-)

Ac anti centomères (-)

Ag _Ac _ VIH (négative)

Protéinurie de 24h = 6mg/kg/24h

Coproparasitologie des selles (-)

ECBU : Leucocytes = 20000/ml ; DGU = 10 7

Culture = Enterobacter Aerogenes

Bilan radiologique :

Radio du bassin centrée sur les sacroiliaques : normale

Radio pulmonaire : normale

Écho cœur :

- Un épanchement péricardique de moyenne abondance avec réaction épiscardopéricardique
- Une altération modérée de la fonction systolique du ventricule gauche
- Pas de valvulopathie
- Pas d'aspect en faveur d'une végétation
- Une dilatation des veines sus hépatiques
- Echo abdominale :

- Foie modérément augmenté de taille de contours réguliers ,d'échostructure homogène et hyperéchogène
- Rein gauche de taille normale et de contours réguliers présentant une mauvaise différenciation cortico-médullaire avec cortex hyper échogène.

Autres examens :

examen ophtalmomologique à la lampe à fente : normal

Au total :

Garçon de 14 ans qui présente :

- Une atteinte articulaire : enraidissement ostéoarticulaire diffus avec une douleur à la mobilisation des grosses articulations
- Une atteinte cutanée : peau sèche et une gingivo – stomatite
- Une atteinte cardiaque : péricardite
- Une atteinte digestive : diarrhée liquidienne et sanglante
- Un syndrome inflammatoire biologique important
- Enzymes musculaires sont élevées (LDH)
- Bilan immunologique positif

Le diagnostic retenu est celui de la connectivite mixte selon les critères de R. Kasukawa.

TRAITEMENT :

- Un traitement par les corticoïdes :
 - Isonne 60 mg /j
- Un traitement adjuvant :
 - Calcium sirop 1 c à c * 2 /J
 - Potassium sirop 1 c à c * 2 / J
 - Stérogyl 15 ½ ampoule tous les 6 mois
 - Régime sans sel strict

EVOLUTION :

L'évolution a été favorable durant 3 ans ce qui a permis de diminuer la dose des corticoïdes progressivement.

3 ans plus tard, le patient a présenté une poussée de sa maladie avec une atteinte cutanée, une atteinte neurologique faite de céphalées, déficit moteur du membre supérieur gauche avec des épistaxis unilatérales gauches et une augmentation de la TA = 14/10

Au cours de son hospitalisation un bilan a été fait :

NFS : HB = 12.8 VGM= 78.7 CCMH= 35.5

GB= 7510

PLQ = 170 000

VS = 55 mm

Urée = 0.41 Créa = 8

Glycémie = 0.99 g/l

ASAT = 110 ALAT = 95

Protéinurie de 24h = 93 mg/kg/24h

ECBU = stérile

ECG = Normal

Rythme régulier sinusal, fc = 93 b/min

Pas de sous ou sus décalage

Echocoeur :

- Insuffisance aortique minime
- Miniscule fuite mitrale
- Péricardite minime post – latérale vers la pointe du cœur
- Bonne fonction ventriculaire
- TDM cérébrale :
- Discrète atrophie cortico sous corticale
- Présence de 2 petites calcifications l' une en M de la tente de cervelet et l' autre au niveau du noyau lenticulaire droit

En raison de l'augmentation de la protéinurie et de la TA une PBR a été faite (par Pr. Ait Ouamar) et qui a montré :

- ✧ glomérulonéphrite extramembraneuse + prolifération endocapillaire segmentaire
- ✧ hyalinose segmentaire et focale sur 25%
- ✧ Immunofluorescence non faite.

Après réalisation de la PBR, le patient a reçu 3 bolus de Solumédrol relayés par une corticothérapie orale :

- Isonne * 40 mg/ j avec traitement adjuvant

Et :

- Lopril * 50 mg /j puis 100 mg/j
- Endoxan * 100 mg/j

L'évolution était favorable avec disparition des signes neurologiques, amélioration des chiffres tensionnels avec persistance des lésions cutanées ce qui a nécessité d'ajouter les antipaludéens de synthèse la Nivaquine * 400 mg/j tout en gardant l' Endoxan 100 mg/j, lopril 100 mg /j avec début de la dégression des corticoïdes 30 mg/j

Sous traitement, l' évolution a été marquée par diminution de la protéinurie jusqu' à 5 mg/kg /j d'ou' l'arrêt de l'endoxan et la diminution de la dose de la Nivaquine 200 mg /j et de lopril 50mg/j

Actuellement, le patient est sous corticothérapie à la dose de 5mg 1 /j /2, antipaludéens de synthèse 200 mg/j et hypotensil 50 mg/j avec évolution favorable (recul actuel de 8 ans) .

OBSERVATION NUMERO 4 :

Identité :

Il s'agit de G. iliass, enfant de 14 ans, 2^{ème} d' une fratrie de 4, originaire et habitant à NADOR, scolarisé (1ère année de collège), non mutualiste .

Motif d'hospitalisation : arthralgies .

ATCD :

- Familiaux : pas de notion de cosanguinité

Pas de notion de cas similaires dans la famille

- Personnels :

1. Médicaux :

- Notion d' angines à répétition .

- hospitalisé à l'hôpital de Nador pour une polyarthrite en Mars 2006.

2. Chirurgicaux : RAS

3. Toxiques : RAS

Histoire de la maladie :

le début de la symptomatologie remonte à 3 ans par l'installation d' arthralgies, fatigabilité, myalgies et d' un syndrome oedémateux au niveau des mains et des yeux puis rétraction ostéotendineuse progressive et une dyspnée .

Examen clinique :

- ✧ Enfant en ABEG, conjonctives normalement colorées

Poids : 39 kg (- 1 DS) taille : 145 cm (- 1DS)

Examen ostéoarticulaire :

- ✧ Rétractions ostéotendineuses diffuses, œdème liliacé périorbitaire
- ✧ Les articulations sont libres, pas de signes inflammatoires .

Examen cutanéomuqueux :

- ✧ Lésions cutanées hypo- pigmentées au niveau des ongles et ulcération (nodosités de Gottron)
- ✧ Aspect scléreux de la peau .
- ✧ syndrome de raynaud .

Examen neurologique :

- ✧ Force musculaire diminuée aux 4 membres
- ✧ pas de déficit moteur ni sensitif

Examen cardiovasculaire :

- ✧ Souffle systolique au niveau du foyer aortique, éclat de B2
- ✧ Pouls périphériques présents et symétriques .
- ✧ TA = 10. 7 / 5.1

Examen pleuropulmonaire :

- Pas de voussure thoracique
- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçues
- Pas de râles

Examen de l'abdomen :

- Abdomen souple, respire normalement
- Pas de voussure ni de cicatrice
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

Le reste de l'examen est sans particularités



Fig. 2 : nodosités de Gottron sur la main droite



Fig. 3 : nodosités de Gottron sur la main gauche



Fig. 4 : nodosités de Gottron sur le coude droit



Fig 5 : nodosités de Gottron sur le coude gauche

Conclusion :

Garçon de 14 ans ayant comme ATCD une hospitalisation pour une polyarthrite à l' hôpital de Nador qui présente depuis 3 ans des arthralgies, des myalgies, un syndrome oedémateux au niveau des mains et des yeux et une dyspnée chez qui l'examen montre une rétraction ostéotendineuse diffuse, œdème liliacé périorbitaire, de nodosités de Gottron, un syndrome de raynaud, un souffle systolique au niveau du foyer aortique avec un éclat de B 2 .

DIAGNOSTICS à évoquer :

- Lupus erythémateux aigu disséminé
- Dermatopolymyosite
- Sclérodermie
- Connectivite mixte

Examens biologiques :

VS =15 mm ; CRP < 6

NFS : HB = 13.9 ; VGM = 75. 8 ; CCMH = 34.4

GB =8660 PLQ = 306 000

Fibrinogène = 1.74

➤ Ce bilan a été fait sous corticothérapie

Urée = 0.2 g/l ; créat = 6.4

Glycémie=0.75

NA⁺ = 136 ; Cl = 107

ASAT = 27 ALAT = 14

CPK = 178 ui / l (Vn 15 – 110) LDH = 525 (266 – 500)

➤ Les enzymes musculaires sont élevées

Ca = 95

Protéinurie = 5mg/kg/24h (0.17 g / 24 h)

AAN = (-) ; Ac anti DNA = (-) ; Ac anti Ag nucléaires solubles = (-)

Ac anti RNP = (-) ; Ac anti Scl 70 = (-) Ac anti Sm = (-)

Test de Latex Waaler rose (-)

ASLO = 177

➤ Le bilan immunologique a été fait sous corticothérapie

EEP : profil électrophorétique est quantitativement et qualitativement normal

Examens radiologiques :

✧ Radio des 2 mains, 2 poignets, 2 coudes, 2 genoux : montre une déminéralisation diffuse .

✧ Radio du poumon : normale .

Autres examens :

✧ ECG : rythme régulier sinusal Fc = 83 batt / min

Axe QRS à + 70 °

PR = 16 / 100s

T(-) en V1, V2, V3

✧ Echo cœur :

Dysfonction des ventricules

Sténose aortique, insuffisance aortique minime .

✧ EMG : atteinte myogène diffuse aux 4 membres et évolutive.

✧ BIOPSIE musculaire :

Tissu musculaire strié siège d'infiltrat inflammatoire sans anomalies histologiques spécifiques .

Au total :

Garçon de 14 ans qui présente :

- Une atteinte cutanée (nodosités de Gottron, syndrome de Raynaud, peau scléreuse)
- Une atteinte musculaire (myalgies, déficit musculaire, enzymes musculaires élevées)
- Une atteinte articulaire (rétraction ostéotendineuse)

Le diagnostic retenu est une connectivite mixte selon les critères de Sharp

TRAITEMENT :

- Un traitement par les corticoïdes :

Isonne 60 mg /j

- Un traitement adjuvant :

Calcium sirop 1 c à c * 2 /J

Potassium sirop 1 c à c * 2 / J

Stérogyl 15 ½ ampoule tous les 6 mois

Régime sans sel strict

Avec rééducation ostéo articulaire

EVOLUTION :

L'évolution initiale sous corticothérapie seule a été marquée par une amélioration partielle avec persistance des douleurs articulaires surtout des membres inférieurs ,un enraidissement ostéoarticulaire diffus, une ulcération des Métacarpo – phalangiennes et des Interphalngiennes proximales, un aspect scléreux de la peau .

Un traitement par les anti paludéens de synthèse à base de Plaquenil* 200mg/j a été ajouté pendant une année .

Devant la persistance des lésions cutanées, on a décidé de substituer le Plaquenil * par le Méthotrexate * 20mg / semaine, qui a permis une régression très nette des lésions cutanées avec une force musculaire nettement améliorée .

Le recul actuel est de 3 ans. L'évolution est toujours favorable .

OBSERVATION NUMERO 5 :

Identité :

Il s'agit de M. Amine, enfant de 13 ans, originaire et habitant à Meknès, scolarisé, mutualiste .

Motif d'hospitalisation : arthralgies + myalgies .

ATCD :

- Familiaux : pas de cas similaires dans la famille

Parents non consanguins

- Personnels :

1. Médicaux : vacciné selon le PNI

2. Chirurgicaux : rien à signaler

3. Toxiques : rien à signaler

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 6 mois avant sa 1^{ère} hospitalisation à l' HER, par l'installation progressive d'arthralgies généralisées inflammatoires, des myalgies et d'une fatigabilité avec œdème des mains et des pieds le tout évoluant dans un contexte d'asthénie généralisée et d'une fièvre non chiffrée prolongée.

Examen clinique :

✧ Enfant en ABEG, conscient $t^{\circ} = 38.4^{\circ}$

Les conjonctives sont légèrement décolorées

Poids : 41 kg (moyen) taille : 144 cm (- 1 DS)

Examen ostéoarticulaire :

- Rétraction ostéotendineuse diffuse
- Polyarthrites siégeant au niveau des 2 genoux, des 2 pieds et des Métacarpo phalangiennes

Examen cutané – muqueux :

- Cyanose au niveau des mains et des pieds avec une douleur (syndrome de Raynaud)

Examen neurologique :

- ✧ Force musculaire diminuée aux 4 membres
- ✧ Déficit musculaire 3/5

Examen cardiovasculaire :

- B1 et B2 sont bien perçus aux 4 foyers
- Systole et diastole libre
- Pouls périphériques présents et symétriques .
- Pas de souffle ni de bruit surajouté

Examen pleuropulmonaire :

- Thorax symétrique
- Vibrations vocales sont bien transmises
- Murmures vésiculaires sont bien perçues
- Pas de râles

Examen abdominal :

- Abdomen respire normalement ; pas de voussure ni de cicatrice
- Abdomen souple pas de contracture ni de masse palpable
- Pas d' hépatosplénomégalie, pas de matité

Le reste de l'examen est sans particularités

Conclusion :

Enfant de 13 ans sans ATCD pathologiques, qui présente depuis 6 mois des polyarthrites, un déficit musculaire et un syndrome de Raynaud le tout évoluant dans un contexte de fièvre prolongée .

Diagnostics à évoquer :

- Dermatopolymyosite
- Arthrite systémique
- Connectivite mixte

Examens biologiques :

VS =120 mm

CRP= 140

NFS : HB = 7.4 ; VGM = 70 ; CCMH = 29

✓ Anémie hypochrome microcytaire

GB = 23500 ; PNN = 71 %

✓ Hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile

PLQ = 525 000

- ✓ Hyperplaquettose
- ✓ Syndrome inflammatoire important

⇒ Syndrome inflammatoire important

Urée = 0.35 g/l ; créat = 4

Protéinurie de 24h = 6 mg /kg / 24 h

CPK = 140 (15 – 110) LDH = 560 (266 - 500)

- ✓ Les enzymes musculaires sont élevées

AAN = (-) ; Ac anti DNA = (-)

Ac anti RNP = (+)

Examens radiologiques :

- Radio du poumon : normale.
- Echographie cardiaque montre :

*petite insuffisance tricuspидienne, avec insuffisance mitrale minime .

- EMG : Normal

Autres examens :

Capillaroscopie : montre la présence des mégacapillaires

Biopsie musculaire : infiltrat inflammatoire, pas de lésions spécifiques

Au total :

un enfant de 13 ans, sans ATCD pathologiques qui présente :

- Une atteinte articulaire (polyarthrites)
- Une atteinte musculaire (déficit musculaire, élévation des enzymes musculaires)
- Un syndrome de Raynaud
- Syndrome inflammatoire biologique important
- Bilan immunologique positif (Ac anti RNP +)
- Présence de mégacapillaires à la capillaroscopie

Traitement :

Le patient a été mis sous :

- Corticothérapie :

Isone * 60 mg /j

- Un traitement adjuvant :

Calcium sirop 1 c à c * 2 /J

Potassium sirop 1 c à c * 2 / J

Stérogyl 15 ½ ampoule tous les 6 mois

Régime sans sel strict

Evolution :

L'évolution initiale après 2 mois a été marquée par une amélioration avec disparition des myalgies et une amélioration de la force musculaire ; mais persistance des arthralgies surtout au niveau du genou gauche et épaule gauche répondant au traitement antalgique ce qui a permis de diminuer progressivement les corticoïdes .

2 ans plus tard, (sous 5 mg de Prednisone) le patient a présenté une poussée de sa maladie, avec une dyspnée, fièvre, des arthrites et un syndrome de Raynaud

- Une Radio du poumon a été faite et a montré un syndrome interstitiel
- L'EFR a objectivé un syndrome restrictif de sévérité moyenne
- Un syndrome inflammatoire biologique important VS = 100 mm

Le traitement a consisté en bolus de corticoïdes 3 jours de suite relayé par Prednisone per os 40 mg / j

L'évolution était favorable aussi bien sur le plan respiratoire et articulaire avec une VS contrôlée à 16 mm

6 mois plus tard, et d'une façon brutale, soit un recul de 2 ans et demi de la maladie. Le patient a présenté une dyspnée importante avec une toux et des expectorations blanchâtres. L'examen clinique a objectivé des signes de détresse respiratoire, un syndrome anémique, un œdème des membres inférieurs avec une altération de l'état général .

Après mise en condition du malade, une échocoeur a été faite et a objectivé une HTAP qui a emporté le patient le lendemain de son hospitalisation malgré les efforts de réanimation.

*Récapitulatif
des observations*

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Incidence et prévalence :

Notre étude porte sur 5 cas de connectivite mixte

➤ **incidence hospitalière globale :**

De 2004 à 2011 soit 8 ans, nous avons identifié 5 cas de connectivite mixte parmi 24231 hospitalisations au service de pédiatrie IV, soit une incidence hospitalière globale de 0.02 %

➤ **incidence annuelle :**

Année	Nombre d'hospitalisations	Nombre de cas	Incidence %
2004	2278	2	0.08 %
2008	3082	2	0.06 %
2011	2821	1	0.03 %

Tableau 5 : Incidence hospitalière annuelle de la connectivite mixte

Durant la période d'étude

2. Répartition selon l'âge :

Dans le cadre de notre étude, l'âge moyen de nos patients est aux alentours de 12 ans avec des extrêmes allant de 8 à 14 ans.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Cas (%)
Nourrisson	0	0 %
Age préscolaire	0	0 %
Age scolaire	1	20 %
Puberté	4	80 %

Tableau 6 : répartition de la connectivite mixte selon les tranches d' âge

3. Répartition selon le sexe :

La répartition de la connectivite mixte selon le sexe montre une prédominance masculine avec 3 garçons soit 60 % et 2 filles soit 40 % et un sexe ratio fille / garçon de 0.6 .

II. DONNEES CLINIQUES :

1. Les signes de début :

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

- ✧ Les manifestations articulaires avaient constitué les manifestations cliniques initiales les plus fréquents, puisqu'elles ont été observées dans tous les cas (100 %). Il s'agit d'arthralgies sans arthrites dans 3 cas (60 %) et sous forme d'arthrites dans 2 cas (40 %)
- ✧ Les manifestations cutanées étaient observées chez 5 enfants soit 100 %
- ✧ Les myalgies étaient observées chez 3 enfants soit 60 %
- ✧ la fièvre était présente chez 4 enfants soit 80 %

2. Les signes systémiques au moment du diagnostic :

2 – 1. Les signes généraux :

Dans notre série ,la fièvre était rencontrée chez 4 enfants ce qui représente 80 % des cas

L' asthénie accompagnait cette fièvre dans 2 cas soit 40 %

L' amaigrissement a été observé chez un seul patient soit 20 %

2 – 2. L'atteinte ostéo – articulaire :

L'atteinte articulaire est présente chez tous nos patients ce qui représente 100 %

Des arthralgies intéressant les grosses articulations (genou, coude, poignet) dans 2 cas (40 %) et les petites articulations (IPP) dans un cas (20 %)

Des arthrites intéressant les petites articulations dans 2 cas (40 %)

Il s'agissait d'une rétraction ostéotendineuse diffuse dans 4 cas soit 80 %

Un aspect en genou varum a été observé dans un cas (20 %) .

2 – 3 .L'atteinte cutané – muqueuse :

L'atteinte cutanée a été présente chez tous nos patients soit 100 % des cas, ces manifestations étaient très diverses :

- Un syndrome de Raynaud dans les 5 cas soit 100 %
- Nodosités de Gottron dans 2 cas soit 40 % au niveau des mains, des coudes, des pieds et des ongles
- Ulcérations de la muqueuse buccale dans 2 cas soit 40%
- Présence de lésions de lupus discoïde au niveau de la face dans un cas soit 20 %
- Aspect scléreux de la peau dans un cas soit 20 %, et une peau sèche dans un cas (20 %)
- Erythrose des joues dans un cas (20 %)

2 – 4. Atteinte musculaire :

L'atteinte musculaire est présente dans 4 cas soit 80 %, se manifestant par une faiblesse musculaire et d'une diminution de la force musculaire à 3/5.

2 – 5. Atteinte pleuro – pulmonaire :

L' HTAP a été présente chez un seul cas (20 %) et elle a été retrouvée au cours de l'évolution de la maladie (2 ans après début de la maladie)

2 – 6. Atteinte cardio – vasculaire :

L'atteinte cardiaque a été présente dans 3 cas (60 %)

Dans le cas n° 4, cette atteinte avait comme expression clinique une dyspnée, avec à l'auscultation cardiaque un souffle systolique au niveau du foyer aortique avec éclat de B2 et à l'échographie cardiaque une dysfonction de ventricule gauche, une sténose aortique et une insuffisance aortique minime .

Dans le cas n° 3, cette atteinte a été sous forme d'une péricardite modérée avec une altération modérée de la fonction systolique du ventricule gauche et une dilatation des veines sus hépatiques

Dans le cas n°5, l'atteinte cardiaque a été révélée par l'échocardiographie sous forme d'une petite insuffisance tricuspidiennne, avec insuffisance mitrale minime .

2 – 7. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale est présente dans un seul cas (20 %) sous forme d'un syndrome néphrotique et d'une HTA

2 – 8. Atteinte digestive :

Dans notre série, un cas (20%) a présenté des diarrhées liquidiennes et sanglantes .

2 – 9. Atteinte neurologique :

L'atteinte neurologique est présente dans un cas (20%) sous forme de céphalées et d'une parésie du membre supérieur gauche .

Les signes systémiques	Nombre de cas	Pourcentage %
Fièvre	4	80 %
Asthénie	2	40 %
Amaigrissement	1	20 %
Atteinte articulaire	5	100 %
Syndrome de Raynaud	5	100 %
Nodosités de Gottron	2	40 %
Ulcérations de la muqueuse buccale	2	40 %
Lésions de lupus discoïde	1	20 %
Atteinte musculaire	4	80 %
Atteinte pulmonaire	1	20 %
Atteinte cardiaque	3	60 %
Atteinte rénale	1	20 %
Atteinte digestive	1	20 %
Atteinte neurologique	1	20 %

Tableau 7 : tableau récapitulatif des différents signes systémiques chez nosPatients atteints de connectivite mixte

III. LES DONNEES BIOLOGIQUES :

1. Anomalies des protéines de l'inflammation :

Ce bilan n' a qu'une valeur d'orientation pour le diagnostic de la connectivite mixte :

- ✧ Dans notre série, la VS a été réalisé chez tous nos patients à plusieurs reprises. Nous avons retenu les valeurs au diagnostic de la maladie
- ✧ La VS était accélérée dans 100 % des cas, et avait dépassé 100 mm à la 1^{ère} heure dans 3 cas soit une fréquence de 60 % .
- ✧ La valeur moyenne était de 82.2 mm à la 1^{ère} avec 15 mm comme la valeur la plus basse et 140 mm la plus élevée

Valeur de la VS	Nombre de cas	Pourcentage %
< 20 mm	1	20 %
20 < VS < 100	1	20 %
> 100 mm	3	60 %

Tableau 8: Valeurs de la VS au diagnostic

* La CRP était élevée dans 80 % des cas (4 cas) avec des extrêmes allant de 11 à 140

2. Les perturbations immunologiques :

Ce bilan a une forte valeur d'orientation diagnostique de la connectivite mixte et certains paramètres font partie des critères diagnostiques.

- **Ac anti RNP :**

Dans notre série les Ac anti RNP étaient mis en évidence dans 4 cas (80%).

Dans un cas, la valeur a été négative soit 20 %

- **Facteur rhumatoïde :**

Le facteur rhumatoïde a été recherché chez 2 patients et a été positif dans un cas et négatif dans l'autre cas

- **Autres Anticorps :**

Les Ac anti nucléaires ont été positives dans 2 cas (40 %)

Les Ac anti ADN sont recherchés dans 3 cas et ont été négatives

Les Ac anti Sm sont recherchés dans 3 cas avec des titres positifs chez 2 enfants Les Ac anti – Scl 70 ont été recherché chez 4 patients et ont été négatives dans les 4 cas recherchés

Les Ac anti SSA et SSB ont été recherchés dans un cas et ont été négatives

Dans le cas n°3, les Ac anti gliadine, les Ac anti centromères et les Ac anti Jo – 1 ont été recherché et ont été négatives

- **Les anomalies du complément :**

La variation du complément était recherchée chez 2 enfants et s'est révélée normale

3..Bilan d'extension :

2-1 Bilan hématologique :

La NFS était réalisée systématiquement chez tous nos patients dans le but de détecter une atteinte hématologique dans le cadre de la connectivite mixte .

L'anémie était présente dans 2 cas (20 %), il s'agit d'une anémie inflammatoire dans les 2 cas et la thrombocytose dans 1 cas (20 %)

La crase sanguine a été réalisé chez tous nos malades, une augmentation du taux de fibrinogène a été détecté chez un patient dans le cadre du syndrome inflammatoire.

2- 2 Bilan rénal :

Le bilan rénal (sanguin et urinaire) a été fait systématiquement chez tous nos malades et a mis en évidence :

- La fonction rénale :

Normale dans les 5 cas

- Protéinurie de 24 h :

Une protéinurie néphrotique (93 mg/kg/j) a été retrouvée dans un cas

2. 3 Enzymes musculaires :

Chez nos 5 cas, l'élévation des enzymes musculaires a été notée dans 3 cas. L'élévation simultanée des CPK et LDH a été présente dans 2 cas, alors que l'élévation de la LDH seul a été notée dans un cas

2. 4 bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été réalisé chez tous nos patients à la recherche d'une atteinte hépatique .Les transaminases étaient élevées dans un seul cas (20%)

Anomalies	Nombre de cas	Pourcentage %
VS accélérée	5	100 %
Augmentation de la CRP	4	80 %
Anémie	2	40 %
Thrombocytose	1	20 %
Elévation des enzymes musculaires	3	60 %
Protéinurie de 24 h (+)	1	20 %
Elévation des transaminases	1	20 %
Ac anti RNP (+)	4	80 %
Ac anti DNA (-)	3	60 %
Ac anti Sm (+)	3	60 %
Facteur rhumatoïde (+)	1	20 %
Ac anti Scl 70 (-)	4	80 %
Ac anti SSA et SSB (-)	1	20 %
Ac anti nucléaires (+)	2	40 %

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des différents signes biologiques chez nos patients atteints de connectivite mixte

IV. DONNEES DE L'IMAGERIE :

1. Radiographie thoracique :

Des clichés thoraciques de face et profil ont été systématiquement réalisés chez tous nos patients. Un enfant a présenté un syndrome interstitiel

2. Radiographie des articulations :

Cette radio a été faite chez 3 patients et a montré :

- 2 patients ont une radiographie normale (radio du bassin ,genou et pied)
- Un patient avait une déminéralisation diffuse

3. Echographie abdominale + rénale :

A été réalisé chez 2 malades, elle était normale dans un cas

Et dans l'autre cas (cas n° 3), elle a montré un foie modérément augmenté de taille de contours réguliers ,d'échostructure homogène et hyperéchogène et un Rein gauche de taille normale et de contours réguliers présentant une mauvaise différenciation cortico-médullaire avec cortex hyper échogène.

4. Echocardiographie :

Pathologique chez les 3 enfants pour lesquels cet examen a été effectué soit 60 %, et a révélé :

- Une petite insuffisance tricuspидienne, avec insuffisance mitrale minime dans un cas

- Dysfonction des ventricules avec une sténose aortique et une insuffisance aortique minime
- .Un épanchement péricardique de moyenne abondance avec une altération modérée de la fonction systolique du ventricule gauche et une dilatation des veines sus hépatiques

5. TDM cérébrale :

Réalisé chez un seul enfant (20 %) devant un déficit moteur du membre supérieur gauche. Elle avait montré une discrète atrophie cortico-sous corticale avec présence de 2 petites calcifications l'une en M de la tente de cervelet et l'autre au niveau du noyau lenticulaire droit

6. Electromyogramme :

Il a été réalisé chez 3 enfants. Le résultat était normal chez deux patients et a montré une atteinte myogène diffuse aux 4 membres et évolutive dans un cas (20 %).

V.DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

1. Biopsie musculaire :

A été faite chez 3 enfants et a montré un infiltrat inflammatoire non spécifique dans les 3 cas.

2. Biopsie cutanée :

A été réalisée chez un malade et a montré un aspect sclérodermiiforme

3. Biopsie rénale :

A été faite chez un seul enfant qui avait une protéinurie néphrotique et a montré une :

- ✧ Glomérulonéphrite extramembraneuse + prolifération endocapillaire segmentaire
- ✧ Hyalinose segmentaire et focale sur 25%
- ✧ L'immunofluorescence n'a pu être faite .

V. TRAITEMENT :

1. La corticothérapie :

Le traitement initial de la connectivite mixte avait fait appel à la corticothérapie systémique chez les 5 cas (100 %) :

- ✧ Celle – ci était initiée par la Prednisone per os à la dose de 2mg /kg/j associée à un traitement adjuvant basé sur un régime hyposodé hypocalorique, avec une supplémentation en potassium, calcium et la vitamine D chez les 5 cas (100 %)
- ✧ Des bolus de Méthyl – Prednisolone (1g / 1,73 m²) ont été utilisés dans 2 cas en raison de l'atteinte rénale et pulmonaire avec relais par la prednisone per os .

2.Les anti – paludéens de synthèse :

La chloroquine (Nivaquine*) était prescrite chez 3 malades (60 %) à une dose de 200 mg /j à 400 mg/j ayant une atteinte cutanée sévère ne répondant pas à la corticothérapie seule et en raison de l'association à une atteinte rénale chez un cas .

3.Les immunosuppresseurs :

Le traitement immunosuppresseur avait fait appel essentiellement auCyclophosphamide (Endoxan *), prescrit chez un enfant cas n° 3(20 %) à cause de l'atteinte rénale .

Un autre immunosuppresseur : le Méthothrexate prescrit chez un enfant cas n°1(40 %) vu l'atteinte cutanée et articulaire résistantes à la corticothérapie et aux anti – paludéens de synthèse .

4.Les Inhibiteurs de l'Enzyme de conversion (IEC):

Les IEC (lopril) ont été prescrits dans 1 cas soit 20 % à visée antiprotéinurique et antihypertensive.

VI. EVOLUTION :

La surveillance des patients a pour but d'évaluer l'évolution de la maladie et de dépister les complications liées au traitement et elle est basée essentiellement sur :

- Examen clinique : poids, taille, tension artérielle, température et signes cliniques.
- Examens biologiques : VS, CRP, transaminases, urée, créatinine
- Examens radiologiques : en fonction des signes d'appel

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 2 enfants (cas n°1 et 4) après un recul moyen de 2 ans avec une rémission clinique et biologique Dans le cas n°2, on a noté une persistance modérée des lésions cutanées avec stabilisation des autres signes après un recul de 3 ans

L'évolution était marquée par l'apparition d'une atteinte rénale chez un enfant (20 %) après un recul de 3 ans de sa maladie faite d'un syndrome néphrotique qui a été jugulé sous traitement immunosuppresseur

Dans le cas (n°5), l'évolution était défavorable avec apparition d'une HTAP sévère apparue 2 ans après le début de la maladie qui était la cause de décès du patient .

*Discussion
et commentaires*

I. SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE

1. Fréquence :

La connectivite mixte parait peu fréquente chez l'enfant mais reste probablement sous – évaluée, elle représente 0.6% des pathologies rhumatologiques pédiatriques [54] et 1/5 des cas de LEAD pédiatriques, elle est un peu plus fréquente que la dermatomyosite[55] .

Les formes pédiatriques représentent 23% de tous les cas de connectivite mixte [15]

Une étude prospective faite en Finlande sur une durée de 4 ans [56] et incluant tous les nouveaux cas de maladies systémiques chez les enfants de moins de 15 ans (répertoriés au niveau hospitalier), a permis de connaître plus précisément les incidences annuelles de ces différentes pathologies.

L'étude a porté sur une population homogène de 1.02 million de finlandais de moins de 15 ans et a révélé les résultats suivants :

- ✧ L'incidence annuelle globale incluant toutes les connectivites est de 0.81/100000 avec 24 filles pour 9 garçons .
- ✧ celui de la connectivite mixte est 0.1 /100000 avec 4 filles et aucun garçon .

Dans notre série, de 2004 à 2011 soit 8 ans, nous avons identifié 5 cas de connectivite mixte parmi 24 231 hospitalisations au service de pédiatrie IV, soit une incidence hospitalière globale de 0. 02 %. Quand à l'incidence hospitalière annuelle : la tendance générale est la fluctuation d'une année à l'autre .

2. Age :

La connectivite mixte a tendance à se développer entre l'âge de 4 et de 16 ans avec une moyenne de 12 ans pour l'ensemble des auteurs [57,58,59] .

Exceptionnelle chez le nourrisson mais un cas de connectivite mixte chez un nourrisson de 2 mois et demi révélée par une méningite lymphocytaire a été décrit [60] .

La moyenne d'âge de nos patients est aux alentours de 12 ans avec des extrêmes allant de 8 à 14 ans, ce qui est conforme à celle retrouvée dans les différentes études .

3. Sexe :

La maladie est nettement plus fréquente chez les filles, on la retrouve trois fois plus souvent chez les filles que chez les garçons [60].

Dans notre petite série, la maladie a touché les garçons plus que les filles (3 garçons et 2 filles) avec un sexe ratio fille / garçon de 0.6

II. SUR LE PLAN CLINIQUE :

1. Tableau clinique initial :

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[61]. les symptômes typiques initiaux associent syndrome de Raynaud, tuméfaction des mains, des doigts boudinés donnant un aspect en « saucisses » et de synovites ou une fièvre inexplicée .

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

- ✧ Les manifestations articulaires avaient constitué les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes, puisqu'elles ont été observées dans tous les cas (100 %). Il s'agit d'arthralgies sans arthrites dans 3 cas (60 %) et sous forme d'arthrites dans 2 cas (40 %)
- ✧ Le syndrome de Raynaud était observé chez 5 enfants soit 100 % .
- ✧ Les myalgies étaient observées chez 3 enfants soit 60 % .
- ✧ La fièvre était présente chez 4 enfants soit 80 % .

2. Les signes généraux :

Les signes généraux, en particulier une perte de poids, une anorexie, une asthénie sont pratiquement constants au cours de la connectivite mixte. La fièvre est fréquente, de la simple fébricule à une fièvre oscillante, avec plusieurs pics quotidiens surtout au cours des poussées.

Dans notre série, la fièvre a été retrouvée dans 80 % des cas .

L'asthénie, l'amaigrissement l'ont accompagné dans 40 % des cas .

3. Atteinte articulaire :

L'atteinte articulaire est le signe de présentation initial de la connectivite mixte. La symptomatologie varie entre la simple limitation fonctionnelle d'une articulation donnée à une arthrite sévère et invalidante pour de rares patients[54,62]. Le gonflement articulaire avec doigts boudinés et raideur articulaire sont les signes les plus fréquemment retrouvés et représentent un critère de diagnostic de syndrome de Sharp. Dans l'étude de Zappel, Gahr, Savouret et al., des malformations et des destructions graves peuvent mener à un handicap ont été signalées [62 ,63].

Dans une série de 33 patients [64], 32 (97%) ont présenté une arthrite durant l'évolution de leur maladie. Cette atteinte était peu à modérément sévère dans la majorité des cas et était associée chez 11 patients (33%) à des lésions articulaires visibles sur les radiographies standards .

Typiquement cette arthrite est peu invalidante,non destructrice et non déformante mais dans des cas rares, elle peut constituer un tableau d'arthrite sévère ,érosive ,déformante et destructive. Des ténosynovites des fléchisseurs des doigts peuvent être rencontrés ,des déformations de Jaccoud,des nodules sous-cutanés dans les régions péri-tendineuses des avants-bras et des mains ainsi qu'une calcinose juxta-articulaire sont décrits [65] .

Dans notre série ,cette atteinte est présente chez tous nos patients sous forme :

- ✧ D' arthralgies de grosses articulations dans 2 cas (40 %)

✧ D'arthrite des grosses articulations dans un cas et des petites articulations (IPP) dans un cas (20 %).

✧ D' arthrites des petites articulations dans 2 cas (40 %).

Il s'agissait d'une rétraction ostéotendineuse diffuse dans 4 cas soit 80 % .

Enfin une déformation en genou varum a été observé dans un cas (20 %) .

4. Atteinte cutanéomuqueuse :

a. Syndrome de Raynaud :

Le syndrome de Raynaud est présent chez 80 à 90% des patients atteints de connectivite mixte (100 % dans notre série). Dans l'étude de Kotajima, il est présent dans 70% des cas [66] .il est souvent le signe précurseur de la maladie .Il peut précéder de plusieurs années l'expression complète de la maladie .il est le plus 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[67]. Il peut ainsi conduire à une ischémie sévère, voire à la nécrose digitale .le syndrome de Raynaud est la traduction cutanée d'une vascularite systémique caractérisée par une fibrose intinale et une oblitération vasculaire [1] .

Dans l'étude de Michels, le syndrome de Raynaud représente la principale atteinte chez 24% des patients [54].

b. Autres signes cutanés :

Les doigts sont gonflés, tendus, la peau est difficile à plisser. La tuméfaction dépasse rarement l'avant – bras .

Plus rarement d'autres signes cutanés peuvent s'observer. Des atteintes ressemblant aux manifestations lupiques associant un rash malaire, plaques discoïdes, alopecie, ulcérations oro - génitales et une photosensibilisation ont été décrites.

Des signes de sclérodermie comprenant une sclérodactylie sont fréquentes ,l' incidence varie entre 52% à 86% selon les études [54,64], cette atteinte ne s'accompagne pas d'ulcérations des extrémités, elle est de survenue plus tardive dans les 5 années après le déclenchement de la maladie, elle est responsable d'une gêne fonctionnelle majeure et d'une limitation des activités quotidiennes au long cours, et parfois une atteinte sclérodermiiforme de la peau plus étendue, cette atteinte a été observée chez un de nos malades.

Des atteintes semblables à la polymyosite / dermatomyosite existent notamment un érythème orbitaire en lunettes de couleur rouge liliacé, auquel peut s'associer un œdème des paupières, cet aspect a été retrouvé chez l'un de nos patients et représente avec les papules de Gottron, rouge violacé, kératosique et siégeant classiquement à la face dorsale des articulations des doigts sinon aux coudes ou aux genoux, les signes dermatologiques les plus classiques de la dermatomyosite [64,67]. Les nodules de Gottron ont été notés chez 2 de nos malades .Associé à l'érythème, il y a l'œdème qui infiltre le derme et l'hypoderme qui est de consistance élastique parfois dure, sensible à la palpation et ne prend pas le godet. Cet œdème survient surtout sur la face avec localisation élective aux régions périorbitaires mais peut infiltrer tout le visage, il peut siéger également aux membres surtout les parties distales et parfois même il est généralisé .

Enfin des ulcères cutanés sur atteinte vasculitique ont été décrits .

5 .Atteinte musculaire :

Un autre critère diagnostique des connectivites mixtes est la survenue d'une myosite[54,68]. Cette atteinte musculaire est fréquente (61%), généralement de survenue précoce, dans les 3 premières années de la maladie, et se manifeste cliniquement par une faiblesse musculaire avec atteinte proximale et / ou des douleurs musculaires (myalgies, courbatures, faiblesse). l'atteinte des membres supérieurs serait plus fréquente que celle des membres inférieurs

L'atteinte musculaire est présente chez 4 cas de nos malades soit 80 %, se manifestant par une faiblesse musculaire et d'une diminution de la force musculaire .

6 .Atteinte respiratoire :

L' atteinte pulmonaire est fréquente dans la connectivite mixte, jusqu'à 85% des patients, souvent asymptomatique[70]. Les manifestations cliniques sont peu spécifiques associant dyspnée (16%), douleurs thoraciques (7%), toux (5%) et anomalies auscultatoires. Elles peuvent traduire des atteintes pleurales dans 23 % (pleurésies, épaississement pleural), une atteinte interstitielle parfois fibrosante, des infiltrats alvéolaires ou une hémorragie intra – alvéolaire[70,71]. La survenue d'une infection pulmonaire est une autre éventualité, notamment en cas de traitement immunosuppresseur ou de reflux gastro-oesophagien.

➤ Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

C'est une complication grave de la maladie qui menace le pronostic vital [15]. Les premiers signes cliniques (fatigue, dyspnée d'effort) de faible spécificité et d'installation insidieuse ne doivent pas être négligés de même qu'un éclat du deuxième bruit au foyer pulmonaire.

L'HTAP, a été rencontrée chez un seul enfant soit 20 % survenant au cours de l'évolution de la maladie (2 ans après début de la maladie) ; Son incidence a été évaluée à 4% [69].

Dans les cohortes de suivi des patients atteints de connectivite mixte, l'HTAP est 10 fois plus fréquente chez les patients décédés, que chez les patients en rémission [15]. L'HTAP serait la résultante de manifestations thrombotiques artérielles ainsi que d'une atteinte sclérosante vasculaire. L'atteinte sclérosante vasculaire s'explique par une prolifération de l'intima et d'une hypertrophie de la média des vaisseaux de petit et moyen calibre. Cette complication peut se développer en l'absence d'atteinte radiologique et interstitielle .

7 .Autres atteintes :

a. Atteinte cardiovasculaire :

Les manifestations cardiovasculaires de la connectivite mixte sont multiples :

- ✧ La péricardite est la manifestation la plus fréquente puisqu'elle est retrouvée chez 20 à 30% des patients souffrant de connectivite mixte[1,72], sous forme d'un épaissement ou d'un épanchement

péricardique, la plupart du temps sans répercussion hémodynamique même si la tamponnade a été décrite. Une péricardite de moyenne abondance sans expression clinique a été retrouvée chez un cas parmi nos malades.

- ✧ L'atteinte myocardique est le plus souvent secondaire à l' HTAP, mais il peut s'agir d'une authentique myocardite[72]. les myocardites ont été retrouvées dans 25 % des cas dans l'étude de Oetgen et al [73].
- ✧ Un épaissement du feuillet antérieur de la valve mitrale, ressemblant à l'endocardite de Liebman – Sacks, le prolapsus mitral (26%) et l'hyperplasie intinale coronaire sont aussi décrits [72].
- ✧ L'atteinte valvulaire sous forme d'une sténose aortique a été rapportée [73]. Elle a été retrouvée dans 2 de nos cas (40 %) sous forme d'insuffisance et une sténose aortique dans un cas, une insuffisance mitrale et tricuspidiennne dans l'autre .

Sur le plan vasculaire, la prolifération intinale et l'hypertrophie de la média des vaisseaux de petit à moyen calibre sont classiquement retrouvées dans les séries d'autopsies. Outre, l'hypertension artérielle pulmonaire, cette vasculopathie est aussi à l'origine de phénomènes de Raynaud et d'occlusions artérielles digitales conduisant à des nécroses ischémiques [72], ainsi qu'à l'origine d'une atteinte de l'aorte, des coronaires, des artères rénales et des surrénales[15]. Des anomalies du lit vasculaire sont mises en évidence chez près de 50% des patients à la capillaroscopie.

b. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale dans les connectivites mixtes est moins fréquente (26%) que dans le LEAD et son évolution est moins sévère. Cette caractéristique des connectivites mixtes a longtemps été considérée comme un critère différentiel entre ces 2 pathologies. Une atteinte rénale a néanmoins été rapportée par de nombreux groupes. Dans une étude, 47% des patients atteints de connectivite mixte avaient une atteinte rénale[74]. Elle se manifeste plus souvent sous la forme d'une glomérulonéphrite membraneuse asymptomatique ou à l'origine d'un syndrome néphrotique [75]. Toutefois, des glomérulonéphrites plus sévères (stade III, IV et V) surviennent chez 11% des patients dans la série de Burdt et al[3]. Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique.

L'atteinte vasculaire rénale est aussi liée à une prolifération itimale et peut se compliquer parfois d'une hypertension artérielle maligne et d'une insuffisance rénale aiguë, comparables à la crise rénale aiguë de la sclérodermie.

Dans notre série, l'atteinte rénale était présente dans un seul cas (20 %) sous forme d'un syndrome néphrotique impur avec une glomérulonéphrite extramembraneuse (GNE) .

c. Atteinte gastro – intestinale :

Un trouble de la motilité oesophagienne semblable à la sclérodermie touche près de 70% des patients souffrant de connectivite mixte, et représente l'atteinte digestive la plus fréquente [2]. Il se manifeste sous forme d'une diminution du péristaltisme des deux tiers distaux de l'œsophage et s'accompagne d'une réduction de la pression du sphincter, parfois à l'origine de pyrosis, de régurgitations, de dysphagie ou de dyspepsie.

D'autres manifestations ont été décrites, parmi lesquelles figurent un trouble de la motilité intestinale, des sérosités, une vascularite mésentérique à l'origine de perforations coliques, de pancréatite, un syndrome de malabsorption, des pseudo – diverticules coliques et une pneumatose colique[76] .

Une hépatite ressemblant à l'hépatite auto – immune, des présentations proches de la cirrhose biliaire primitive [77]et des associations avec un syndrome de Budd – Chiari ont été décrites [76] .

Un de nos malades (20 %) a présenté des diarrhées prolongées avec rectorragies. Le bilan digestif(infectieux, malabsorption, rectoscopie) est normal, ces signes étaient concomitants avec la poussée de la maladie probablement en rapport avec une vascularite mésentérique.

d. Atteinte neurologique :

L' atteinte neurologique sous forme d'une parésie du membre supérieur gauche a été enregistrée dans notre série avec un pourcentage de 20 %, ce taux est conforme aux données de la littérature qui rapportent une fréquence de 25 %

Les céphalées sont le signe neurologique fonctionnel le plus fréquent [64]. Il peut s'agir d'une migraine authentique ou d'une algie vasculaire de la face.

Il peut s'agir aussi de comitialités [15], de déficits focaux et des psychoses [78] .

Les manifestations centrales de connectivite mixte sont polymorphes : atteinte cérébelleuse, hémorragie intracérébrale ou encore ischémie cérébrale par thrombose carotidienne[78] .

Les localisations méningées spécifiques sont également possibles, sous forme d'une méningite aseptique, parfois récurrente, voire d'une pachyméningite. En parallèle, plusieurs cas de méningite aseptique médicamenteuse ont été signalés, surtout après prise d'anti – inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .

L'atteinte des nerfs crâniens peut aussi se voir dans la connectivite mixte, avec une atteinte préférentielle du nerf trijumeau, dont l'atteinte peut même révéler la maladie. L'atteinte du nerf facial est plus rare.

Il faut également mentionner la possibilité de complications infectieuses, essentiellement opportunistes : leuco – encéphalite multifocale progressive, méningite herpétique et la méningoencéphalite tuberculeuse .

Les manifestations neurologiques périphériques de la connectivite mixte sont polymorphes : une myélite transverse, syndrome de la queue de cheval, une vascularite rétinienne et une polyneuropathie périphérique .

Dans l'étude de Michels, une atteinte cérébrale aurait été responsable de la mort de 2 enfants atteints de connectivite mixte [54].

e. Atteinte des glandes salivaires :

Cette atteinte est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte[57, 59]. Une étude portant sur 47 enfants [79] a constaté un syndrome de Gougerot – Sjogren ou une tuméfaction des parotides chez 30 % des enfants même non symptomatiques. Ce syndrome sec peut être au premier plan du tableau clinique ou découvert de manière systématique .

Nos malades n'ont pas présenté une atteinte des glandes salivaires.

II.SUR LE PLAN PARACLINIQUE :

1. La Biologie :

Les signes biologiques sont peu spécifiques et peuvent se voir dans d'autres connectivites.

a. Anomalies des protéines de l'inflammation :

le syndrome inflammatoire est un élément important pour orienter le diagnostic mais il ne le confirme pas vu son manque de spécificité .

Il est caractérisé par une élévation de la VS et de la CRP [70] .

Dans notre série, la VS a été réalisé chez tous nos patients à plusieurs reprises. Nous avons retenu les valeurs au diagnostic de la maladie

La VS était accélérée dans 100 % des cas, et avait dépassé 100 mm à la 1^{ère} dans 3 cas soit une fréquence de 60 % .

La valeur moyenne était de 82.2 mm à la 1^{ère} heure

La CRP était élevée dans 4 cas (80 %) avec des extrêmes allant de 11 à 140

b. Les perturbations immunologiques :

Ce bilan a une forte valeur d'orientation diagnostique de Connectivite mixte, et certains paramètres font partie des critères diagnostics .

➤ Ac anti RNP :

La présence d'un Ac anti – U1 RNP est un des critères diagnostiques des connectivites mixtes. Les Ac anti-RNP appartiennent aux anticorps anti-ECT

(Extrait de Cellules Thymiques), dirigés contre les antigènes nucléaires solubles ou extractibles (ENA=Extractable Nuclear Antigens), par opposition aux anticorps dirigés contre les fractions antigéniques insolubles du noyau (anti-DNA natifs, anti-histone). Ils sont recherchés par la méthode ELISA. Cet Ac est présent chez 100% des malades [1, 80]

L'anticorps anti-U1RNP n'est pas en fait pathognomonique des connectivites mixtes puisqu'il est retrouvé dans 30 à 40 % des LED et moins fréquemment au cours des autres connectivites majeures. La plupart des études ont montré que la réactivité anti-68 Kda de l'anti-U1RNP est spécifique de la connectivite mixte alors qu'elle survient plus rarement dans le LED [81]. Mais, dans une étude récente, Margaux et al. [82] rapportent la présence significativement plus fréquente d'anticorps dirigés contre les protéine A et C du complexe U1RNP dans les connectivites en général excluant ainsi le caractère spécifique de la réactivité anti-68 Kda qui varie en fait avec l'activité de la maladie concernée.

Dans notre série, les Ac anti RNP étaient positifs dans 4 cas (60 %).

- ✧ Les Ac anti nucléaires sont présents dans 97 % des cas à des taux élevés, supérieurs à 1 / 2560 en hémagglutination, dans notre série ces Ac ont été identifiés dans 2 cas
- ✧ Les anti – ADN natifs et les anti Sm : les Ac anti DNA sont habituellement absents ou présents de façon transitoire et à faible taux (16 %) de même que les anti – Sm (3 %). Ces deux anticorps sont plus fréquents lors d'atteintes rénales [54]

Dans notre série ,les Ac anti ADN sont recherchés dans 3 cas et ont été négatives

Les Ac anti Sm sont recherchés dans 3 cas avec des titres positifs chez 2 enfants

- ✧ Les anticorps anti - phospholipides de type anti - cardiolipine sont retrouvés dans 7 à 15 % des séries, et sa présence est un facteur de risque dans le développement de l'HTAP, parallèlement à la présence d' anticorps anti U1 RNP et d' anticorps anti – endothéliaux [12]
- ✧ La présence d'anticorps anti – Scl 70 traduit un chevauchement avec la sclérodermie systémique ,les anticorps anti SSA et anti SSB un chevauchement avec un syndrome de gougerot sjogren [54]

Dans notre série ,les Ac anti – Scl 70 ont été recherché chez 4 patients et ont été négatifs dans les 4 cas recherchés

Les Ac anti SSA et SSB ont été recherchés dans un cas et ont été négatifs

Dans le cas N°3, les Ac anti gliadine, les Ac anti centromères et les Ac anti Jo -1 ont été recherché et ont été négatifs .Ces Ac ont été demandé en raison des signes digestifs et de l'atteinte musculaire prédominante .

Chez l'enfant, contrairement à l'adulte la positivité des auto - anticorps peut apparaître en cours d'évolution ce qui explique la catégorisation généralement tardive des affections inflammatoires de l'enfant.

c. Bilan d'extension :

b.1- NFS :

Une anémie est présente dans 75% des cas, d'origine inflammatoire, parfois secondaire à une hémolyse avec test de Coombs positif. Une leucopénie / lymphopénie dans 27 % des cas qui tend à être corrélée avec le degré d'activité de la maladie. Une thrombocytopénie est plus rare, elle est présente dans 10 % des cas [53,66]

La NFS était réalisée systématiquement chez tous nos patients.

L'anémie était présente dans 2 cas (40 %) et la thrombocytose dans 2 cas (40 %) avec une hyperleucocytose à prédominance neutrophilique chez un seul cas (20 %)

b.2 – Autres examens biologiques :

Les autres signes biologiques dépendent des manifestations de la maladie :

- ✧ Atteinte musculaire : élévation du taux des enzymes musculaires .
- ✧ Atteinte rénale : protéinurie isolée, syndrome néphrotique, élévation de l'urée et de la créatinine
- ✧ Atteinte hépatique : élévation des transaminases.
- ✧ Atteinte pulmonaire : Le lavage broncho – alvéolaire peut révéler une alvéolite se traduisant par une hypercellularité. L'alvéolite est neutrophilique dans 30% des cas, lymphocytaire dans 70% des cas avec une élévation du ratio CD4 / CD8 et sa découverte est de mauvais pronostic [83] .

Chez nos 5 cas, l'élévation des enzymes musculaires a été présente dans 3 cas.

Le bilan rénal (sanguin et urinaire) a été fait systématiquement chez tous nos malades et a mis en évidence une atteinte rénale chez un de nos malades fait d'un syndrome néphrotique (protéinurie à 93 mg/kg/j), la fonction rénale était normale dans les 5 cas

Le bilan hépatique a été réalisé chez tous nos patients à la recherche d'une atteinte hépatique. Les transaminases étaient élevées dans un seul cas (20 %)

➤ Bilan génétique :

Les haplotypes HLA DR2 ou DR4 sont plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de connectivite mixte.

La présence d'un groupe HLA particulier chez un enfant atteint d'une connectivite mixte débutante serait un facteur prédictif potentiel de l'évolution de la maladie. En effet, la fréquence des HLA DR2 et DR4 et de certains HLA dans les études japonaises rétrospectives de connectivite mixte de l'enfant [54,32, 84] associées à des formes plus sévères ou atténuées de connectivite mixte font envisager cette hypothèse qui reste à confirmer .

Ce bilan n'a pu être réalisé chez nos malades par manque de moyens

2. La radiologie :

a. Radiographie des articulations :

La radiographie des articulations a été réalisée chez les 3 patients ayant une atteinte articulaire inflammatoire qui a objectivé une déminéralisation osseuse diffuse dans un cas.

Les lésions les plus fréquentes décrites dans la littérature sont des érosions corticales péri articulaires siégeant au niveau des petites articulations des mains et des pieds. Les érosions sont peu nombreuses, petites et distribuées de manière asymétrique. Un gonflement des parties molles peut être observé en regard des érosions. L'interligne articulaire, de même que la densité osseuse sont en général préservées [61].

Les rares atteintes destructrices ressemblent à une arthrite psoriasique avec résorption osseuse du carpe et des doigts .

Des subluxations articulaires accompagnent les formes de Jaccoud, une luxation axoïdo-altoïdienne a été décrite [65].

Des calcifications péri ou intra-articulaires sont rapportées dans 40% des cas dans certaines séries. Ces dépôts sont constitués d'hydroxyapatite et peuvent être responsables d'arthrite aiguë [85].

Des cas d'ostéonécrose aseptique sans prise de corticoïdes ont été rapportés touchant la tête et le condyle fémoral, ainsi que les scaphoïdes carpiens et tarsiens [65].

b. Radiographie thoracique :

La radiographie standard est souvent normale. Des opacités bilatérales réticulonodulaires des bases et des lobes moyens sont parfois observées.[86]

Des clichés thoraciques de face et profil ont été systématiquement réalisés chez tous nos patients. Un syndrome interstitiel était présent chez un patient.

c. Le scanner :

➤ Thoracique :

Il a une bonne sensibilité et spécificité. Il est demandé en cas de suspicion d'atteinte pulmonaire. Il révèle une relative rareté des images en verre dépoli avec une fréquence moindre que dans le LES, la PM/DM, la Sclérodémie. Des aspects en « nid d'abeille » et des images d'épaississement septal sont observées plus rarement que dans la sclérodémie [86].

d. Echographie :

➤ Abdominale et rénale :

Elle offre un apport considérable pour diagnostiquer une atteinte des organes profonds, et aussi dans le diagnostics des ADP profondes

Pour notre série, cet examen a été réalisé chez 2 malades, il était normal dans un cas et dans l'autre cas, il a montré une hépatomégalie modérée avec une mauvaise différenciation cortico – médullaire du rein gauche .

•Cardiaque : d'un grand intérêt à la recherche des modifications morphologiques en rapport avec la maladie, ces modifications peuvent toucher aussi bien le péricarde que l'endocarde ou le myocarde.

- La péricardite est la manifestation la plus fréquente elle est retrouvée chez 20 à 30 % des patients souffrant de connectivite mixte[1, 72]. Une péricardite de moyenne abondance avec réaction épiscopardopéricardique et une altération modérée de la fonction systolique du ventricule gauche a été retrouvée chez un cas parmi nos malades (cas n°3).
- L'atteinte valvulaire sous forme d'une sténose aortique a été rapportée [73]. Elle a été retrouvée dans 2 de nos cas sous forme d'une sténose et insuffisance aortique minime dans le 1^{er} cas, une insuffisance tricuspidiennne et mitrale minime dans l'autre cas .
- L'atteinte myocardique sous forme de myocardite retrouvée dans 25% des cas dans l'étude de Oetgen et al. [73] .

3. L'histologie :

Elle n'est pas obligatoire dans les connectivites mixtes quand les autres critères sont présents.

a. articulaire :

L'histologie synoviale est peu spécifique. C'est la présence d'une ténosynovite qui explique l'aspect boudiné des doigts .

b. cutané – muqueuse :

L'étude histologique montre souvent des modifications sclérodermioformes

La biopsie cutanée faite chez un seul cas(n°2) a montré un aspect sclérodermiiforme

c. musculaire :

L'étude des biopsies musculaires montre une infiltration de cellules inflammatoires, de distribution hétérogène, prédominant au niveau péri-vasculaire. l'infiltrat est constitué de macrophages et de lymphocytes CD4 et CD8. il s'y associe une diminution du nombre de vaisseaux et un épaissement de l'endothélium. l'origine de l'atteinte musculaire est mixte, d'une part vasculaire comme dans la dermatomyosite, d'autre part inflammatoire par infiltration cellulaire comme dans la polymyosite [65, 87]

La biopsie musculaire faite chez 3 enfants a montré un tissu musculaire inflammatoire sans anomalies morphologiques spécifiques .

d. rénale :

Sur le plan histologique, elle se manifeste sous la forme d'une glomérulonéphrite membraneuse asymptomatique ou à l'origine d'un syndrome néphrotique [75]. Toutefois, des glomérulonéphrites plus sévères (stade III, IV et V) surviennent chez 11% des patients dans la série de Burdt et AL [15] .

La PBR a été faite chez un seul enfant (cas n° 3) ayant une atteinte rénale et a objectivé une glomérulonéphrite extramembraneuse et une prolifération endocapillaire segmentaire avec une hyalinose segmentaire et focale sur 25%

4. La capillaroscopie :

Au cours de l'atteinte cutané – muqueuse, l'étude capillaroscopique des patients présentant une connectivite mixte a montré un modèle de type « sclérodermie – dermatomyosite » chez 50% des patients. ce modèle est défini par la présence d'au moins deux anomalies suivantes, constatées sur au moins

deux doigts : élargissement des capillaires, appauvrissement en capillaires, néoangiogénèse, mégacapillaires ou hémorragies. Si l'évolution de la maladie se fait vers une sclérodermie, les signes de néoangiogénèse seront au premier plan [88].

La capillaroscopie permet de différencier entre un syndrome de Raynaud primitif et un syndrome de Raynaud secondaire. Dans notre étude, la capillaroscopie n'a pu être réalisée que chez un seul enfant et a montré la présence de mégacapillaires orientant vers le caractère secondaire du syndrome de Raynaud .

5. Electromyogramme :

Au cours de l'atteinte musculaire active, l'EMG est pathologique et révèle un tracé de type myogène [54].

L' EMG a été réalisé chez 2 cas et a été normal dans un cas, et pathologique dans l'autre cas avec atteinte myogène diffuse aux 4 membres et évolutive.

6. Epreuve fonctionnelle respiratoire(EFR) :

L' EFR peut montrer en cas d'atteinte pulmonaire un syndrome restrictif et une diminution de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) parfois isolée [70] .

L' EFR a été réalisée dans un cas qui a une connectivite mixte avec atteinte pulmonaire et a montré un syndrome restrictif de sévérité moyenne .

IV.SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE :

Le nombre de travaux purement pédiatriques étudiant les différents traitements de la connectivite mixte est malheureusement limité, et les schémas thérapeutiques sont souvent calqués sur ceux de l'adulte

La connectivite mixte restant une forme rare de connectivite, son traitement s'inspire essentiellement d'avis d'experts et de l'expérience accumulée dans le cadre de pathologies auto – immunes voisines. C'est dire toute la nécessité d'un programme international de recherche, qui permet un partage des données et la mise en œuvre de protocoles thérapeutiques communs

1. But :

Le traitement a pour but essentiellement de soulager les signes cliniques, de limiter l'évolution de la maladie et de palier aux complications. Il est fonction de la nature de l'organe atteint, la présence ou non des complications et l'évolution dans le temps.

2. Moyens et indications :

Plusieurs médicaments soulagent la douleur, les principaux symptômes et protègent les organes touchés par la maladie, mais il n'existe pas de traitement spécifique de la connectivite mixte. Cette maladie se manifeste de façon différente chez chaque personne, la combinaison de médicaments doit être élaborée au cas par cas et évoluer en même temps que la maladie. La stratégie thérapeutique consiste en un suivi régulier et adapté, notamment par la surveillance de l'apparition d'hypertension artérielle pulmonaire qui est une complication grave de la maladie .

a. 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 [89, 90].

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.

Pour notre série, un traitement initial à base d'une corticothérapie systémique a été prescrit chez les 5 enfants (100 %), avec une posologie d'attaque de 2 mg/kg/j de Prednisone

Dans l'étude de Tiddens et al., la corticothérapie a été administrée dans 71 % des cas [91].

Une corticothérapie par bolus de Méthyl – prednisolone (1g/1.73 m²) a été administrée chez 2 enfants, l'atteinte rénale et pulmonaire étaient les principales indications. Aucun accident n'a été enregistré lors des administrations des bolus. Ces bolus ont permis l'amélioration de la fonction rénale avec négativation de la protéinurie (cas n° 3) avec un contrôle initial des signes d'atteinte pulmonaire (cas n° 5) .

b. Les AINS :

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 [92]. 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.

Dans l'étude de Tiddens et al. les AINS ont été utilisés dans 78 % des cas [91].

c. Immunosuppresseurs :

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

➤ Cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide était prescrit chez un seul enfant dans notre série (cas n° 3). L'atteinte rénale en était l'indication. En effet 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.

➤ Méthotrexate :

Dans les formes articulaires et musculaires le traitement de choix est le Méthotrexate.

Le Méthotrexate a montré son efficacité dans les arthrites juvéniles inflammatoires. Les bons résultats obtenus encouragent son utilisation dans les autres pathologies rhumatologiques chez l'enfant. 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. Des doses de 10à 15 mg/m² /semaine sont conseillées 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. Un traitement par acide folique administré le jour suivant la prise de méthotrexate peut réduire l'intensité des effets secondaires. L'effet positif maximal s'observe après 4 à 6 mois d'utilisation [93]. Dans certaines observations, le Méthotrexate s'est également révélé efficace en cas de signes de sclérodermie locale ou systémique prédominante [94] .

Dans notre série, le Méthotrexate a été administré chez un seul enfant (cas n° 1) devant le non contrôle de syndrome inflammatoire clinique (signes cutanés et articulaires) et biologique .

Dans l'étude de Tiddens et al. le Méthotrexate a été utilisée dans 47 % des cas [91]

➤ Cyclosporine

Son efficacité est différente en fonction du type d'atteinte, bonne dans les thrombocytopénies, 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 [95].

Dans l'étude de Tiddens et al. la cyclosporine a été utilisée dans 3% des cas [91]

➤ Immunoglobulines IV

Le traitement est calqué sur les recommandations pour la prise en charge de la dermatomyosite [96]. Il n'y a pas d'essai randomisé dans le cadre de la connectivite mixte. Les doses usuelles sont de 0,5 g/kg/jour sur 4 jours consécutifs à renouveler toutes les 4 semaines.

Le traitement par corticoïdes à petites doses peut être associé.

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 [96].

d. 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 chlorquine : Nivaquine * à la dose de 200 à 300 mg /j

la Nivaquine*, a été prescrite chez 2 malades de notre série (40 %) et le Plaquenil * dans un cas en raison de l'atteinte cutanée prédominante et persistante.

Bien que l'hydroxychloroquine est généralement bien tolérée, certains enfants peuvent développer des troubles digestifs et visuels d'où la nécessité d'une surveillance régulière [97] .

e. Autres en fonction de l'organe atteint :

➤ Syndrome de Raynaud :

Des mesures prophylactiques sont utiles. Il est fortement recommandé d'éviter le tabagisme passif ; il est nécessaire de garder les pieds et les mains au chaud (port de gants ou de moufles), d'éviter le contact avec les objets froids ou tout changement brusque de la température (baignade) et de protéger les extrémités contre les microtraumatismes .

Les patients présentant un syndrome de Raynaud répondent mal aux corticoïdes. Les inhibiteurs calciques type nifédipine (Adalate®) à la dose de 0.25 à 0.5 mg/kg ou diltiazem (Tildiem®) à la dose de 1mg/kg sont en général efficaces. Dans certains cas, le traitement immunosuppresseur instauré (corticoïdes ou immunosuppresseur) dans le cadre d'une autre atteinte de la maladie permet également une amélioration du syndrome de Raynaud [98].

Les formes compliquées (nécrose pulpaire ou gangrène plus étendue) représentent une bonne indication de l' Iloprost (Ilomédine *) (1 à 2,4 ng/kg/mn) 6 heures/j pendant 5 à 28 jours qui a permis une amélioration subjective et objective significative chez près de deux tiers des patients dans une étude. Les nécroses cutanées ont guéri complètement chez 8 d'entre eux, le flux sanguin (doppler) s'est amélioré chez 12 d'entre eux et la douleur a disparu complètement chez 10. Seuls des effets indésirables mineurs (céphalées, irritabilité, nausées) ont été observés[99].

➤ Hypertension artérielle pulmonaire :

l' HTAP répond moins bien aux corticoïdes. Les vasodilatateurs (en particulier l'Hydralazine * et le Diltiazem * et dans une moindre mesure les antagonistes calciques ou les prostacyclines) et le cyclophosphamide ont montré leur efficacité dans certains cas. L'oxygène peut être utilisé comme traitement adjuvant[100]

3. Autres modalités thérapeutiques :

a. La kinésithérapie :

La kinésithérapie peut soulager les articulations en aidant à les « dérouiller »

b. Le soutien psychologique :

Le début de la maladie, du fait de l'absence de diagnostic, peut être inquiétant. le diagnostic est posé après une longue période d'errance diagnostique, très éprouvante pour le malade et sa famille. l'annonce du diagnostic est aussi un bouleversement. il est important que le malade puisse exprimer, s'il le souhaite, ses peurs et ses attentes et qu'il puisse parler de sa maladie. la multiplication des examens, le fait d' être atteint d'une maladie qui durera plusieurs années, la nécessité d'observer un traitement sur une longue période et la limitation des activités physiques que les complications entraînent parfois, peuvent être à l'origine d'anxiété et d'angoisse. dans ce cas, il peut être important de faire appel au soutien d'un psychologue .

c. L'hygiène de vie :

En cas de manifestations apparentés au lupus, Des mesures préventives doivent être mises en place: prévention de l'exposition solaire, crème solaire.

Il faut également faire attention à ne pas être en surpoids pour soulager les douleurs articulaires, mais aussi améliorer l'état général

En cas de reflux ou autres troubles de l'œsophage, il est conseillé de prendre les repas en plusieurs fois par petite quantité, de dormir en position demi – assise et de ne pas manger dans les trois heures précédant le coucher.

V. SUR LE PLAN EVOLUTIF ET PRONOSTIC :

La connectivite mixte se manifeste de façon très variable d'un individu à l'autre, l'évolution et le pronostic varient eux aussi énormément. L'évolution dépend des organes affectés et de l'efficacité thérapeutique.

La maladie progresse par poussées inflammatoires entrecoupées de périodes de rémissions sans symptômes qui, peuvent parfois durer plusieurs années avec un traitement léger, parfois même sans aucun traitement.

De manière générale, le pronostic est plutôt favorable mais les statistiques sont très variables selon les études .la maladie peut durer longtemps sans être sévère.

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 2 enfants avec une rémission clinique et biologique après un recul moyen de 2 ans

Une persistance modérée des lésions cutanées avec stabilisation des autres signes chez un enfant après un recul de 3 ans (cas n° 2)

L'évolution était marquée par l'apparition d'une atteinte rénale chez un enfant (20 %) après un recul de 3 ans de sa maladie faite d'un syndrome néphrotique avec une GEM et hyalinose segmentaire focale qui a été jugulé sous traitement immunosuppresseur

Dans le cas (n°5), l'évolution était malheureusement défavorable avec apparition d'une HTAP sévère apparue 2 ans après le début de la maladie qui était la cause du décès du patient.

Dans une étude ayant repris 224 cas pédiatriques de connectivites mixtes (tableau 5) ,70% des enfants ont eu une évolution favorable de leur maladie avec une gêne fonctionnelle mineure et une qualité de vie conservée [54]. Sur ces 224 enfants, 17 sont décédés (7,6%). La cause du décès la plus fréquemment retrouvée est une infection liée au traitement immunosuppresseur (35%). Les autres causes de décès sont une hypertension artérielle pulmonaire dans 2 cas, une atteinte rénale dans 2 cas, un syndrome hémolytique et urémique dans 1 cas une hémorragie intracérébrale en rapport avec une thrombopénie dans 1 cas et une hémorragie digestive dans 1 cas .

Evolution favorable 70%

Evolution défavorable 30%

A. Atteinte clinique d'un ou de plusieurs organes (%)

1. Pulmonaire 40 – 50 (sévère dans 15)
2. Rénale 40 – 50 (sévère dans 25)
3. Cérébrale 5
4. Oesophagienne 20 - 40
5. Thrombopénie 5

B. Limitation fonctionnelle liée à une atteinte articulaire (%)

1. Arthrite sévère 5
2. Sclérodactylie 50 – 85

C. Autres manifestations (%)

1. Raynaud / vascularite 5 – 10 d'atteintes sévères
2. Syndrome sec 25 – 40 (sévère dans 5 – 10)

D. Décès (en nombre de patients)

1. Infection 6
2. Atteinte cérébrale 3
3. Atteinte rénale 2
4. HTAP 2
5. Atteinte cardiaque 1
6. Hémorragie digestive 1

Tableau 10 : Evolution de 224 patients pédiatriques atteints de connectivite

Mixte [54]

L'évolution est variable même si son pronostic semble favorable au vu de ces observations [101]. La connectivite mixte évolue et ses symptômes deviennent ceux d'autres connectivites plus sévères. Certains enfants présentent des formes qui évoluent de manière similaire à un LEAD, d'autres ont une atteinte sclérodermiforme prédominante avec un risque plus marqué d'hypertension artérielle pulmonaire et de gêne fonctionnelle invalidante. Dans une étude japonaise, les enfants atteints de connectivite mixte ont, à l'inverse des adultes, des signes plus proches du LEAD que de la sclérodermie et ainsi un potentiel évolutif plus favorable [66]. Dans cette étude, la mortalité annuelle de la connectivite mixte chez les enfants est estimée à 3 à 4 pour mille, cela semble être inférieure à la mortalité de lupus qui est entre 12 à 23 pour mille [102, 103]. Sur les quatre décès qui ont été décrits, l'un était lié à une septicémie fulminante, l'un à une myocardite [54], l'autre à une HTAP, et le dernier à une insuffisance cardiaque [66].



Conclusion



La connectivite mixte est une maladie auto - immune systémique rare chez l'enfant dont l' étiopathogénie reste encore largement inconnue .

Cette maladie auto – immune représente une forme de chevauchement entre différentes maladies de système à savoir le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, l'arthrite juvénile idiopathique et la dermatomyosite, puisqu'elle associe des signes appartenant aux différentes maladies précitées.

La connectivite mixte se caractérise par la présence d'anticorps spécifiques anti RNP .

Nous présentons dans cette étude une série de cinq cas colligés dans le service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat sur une durée de 8 ans (2004 – 2011), qui permet de conclure :

➤ **Sur le plan épidémiologique :**

- ✧ La connectivite mixte chez l'enfant est une affection rare, Le taux d'incidence de la connectivite mixte rapporté dans la littérature est estimé 0.1 /100000 .
- ✧ Dans notre série, l'incidence hospitalière globale est de 0.02 %
- ✧ L'âge moyen de début de la maladie était de 12 ans, essentiellement en période pubertaire .
- ✧ Une prédominance masculine a été observée : 3 garçons et 2 filles. Le sexe ratio fille / garçon était de 0.6, alors que la connectivite mixte touche les filles plus que les garçons

- ✧ L'âge moyen d'apparition de la connectivite mixte rapporté dans la littérature se situe autour de 12 ans, chez nos 5 malades, on note un âge de début moyen de 12 ans avec des extrêmes allant de 8 ans et 14 ans

➤ **Sur le plan clinique :**

- ✧ Les signes généraux sont constants au cours de la connectivite mixte, la fièvre a été retrouvée dans 80 % des cas .
- ✧ L'analyse de nos observations a permis de constater la fréquence des localisations articulaires (100 %), cutanées (100 %), musculaires (80 %), pulmonaires (20 %), cardiaque (60 %), rénales (20 %), gastro – intestinale (20 %) et neurologiques (20 %). La connectivite mixte est donc une maladie extrêmement polymorphe .
- ✧ Nos 5 cas répondaient aux critères de R. Kasukawa et de Sharp.

➤ **Sur le plan paraclinique :**

- ✧ Un syndrome inflammatoire biologique a été retrouvé chez tous les malades, comme l'illustre :
 - Une VS accélérée chez tous les malades(100 %)
 - Une CRP était élevée dans 80 % des cas
- ✧ Des perturbations immunologiques ont été enregistrées avec des titres positifs d' Ac anti RNP (80 %), Ac anti Sm (40 %), Ac anti nucléaires (40 %)
- ✧ L'analyse de la NFS de nos patients a permis de constater :

- Une anémie hypochrome microcytaire chez 40 % des malades
- Une hyper leucocytose neutrophilique dans 20 %
- Une thrombocytose dans 20 %
- L'atteinte rénale a été illustrée biologiquement par un syndrome néphrotique dans 20 % des cas. La PBR a été réalisée et a montré : Une glomérulonéphrite extramembraneuse + prolifération endocapillaire segmentaire avec une hyalinose segmentaire et focale sur 25%
- L'élévation des enzymes musculaires (CPK et LDH) était présente dans 60 % des cas
- ✧ Le bilan radiologique n'était pas spécifique ; on avait retrouvé un syndrome interstitiel sur la radiographie pulmonaire chez un patient, une déminéralisation osseuse sur la radio des mains et des poignets chez un autre cas
- ✧ Une péricardite a été objectivée sur échocardiographie dans un cas
- ✧ Un EMG de type myogène dans un cas
- ✧ l'EFR (exploration fonctionnelle respiratoire) a montré un syndrome restrictif dans un cas
- ✧ La biopsie cutanée faite chez un seul cas a montré un aspect sclérodermiforme
- ✧ La biopsie musculaire a été faite chez 3 enfants et a montré un infiltrat inflammatoire non spécifique.

➤ **Sur le plan thérapeutique :**

- ✧ Le traitement instauré a été à base de corticothérapie orale (Prednisone)chez les 5 cas. Des bolus de Méthyl – Prednisolone ont été utilisés chez 40 % de nos malades en raison de l'atteinte rénale et pulmonaire relayés par une corticothérapie orale .
- ✧ Les immunosuppresseurs tel le méthotrexate, le cyclophosphamide, la cyclosporine peuvent être indiqués en seconde intention, en cas d'échec de la corticothérapie ou d'intolérance à ce traitement.
- ✧ Le cyclophosphamide a été prescrit chez 20 % de nos malades, l'atteinte rénale en était la principale indication
- ✧ Le Méthotrexate n'a été prescrit que chez un seul enfant devant le non contrôle de syndrome inflammatoire clinique et biologique .
- ✧ Les antipaludéens de synthèse ont été préconisées chez 60 % de nos malade en raison de l'atteinte cutanée persistante
- ✧ Cependant il n'y a pas de consensus précis permettant de prouver l'efficacité de ces traitements et leurs tolérances à long terme .

➤ **Sur le plan évolutif :**

- ✧ l'évolution de la maladie est généralement variable et longue même si le pronostic reste relativement bon, mais des complications sont possibles : atteinte des organes nobles (cœur, poumon, rein ...) syndrome sec, HTAP, limitation de la fonction.

- ✧ En effet, l'évolution était favorable chez 2 de nos malades avec une rémission clinique et biologique après un recul moyen de 2 ans
- ✧ Une persistance des lésions cutanées avec stabilisation des autres signes chez un seul enfant après un recul de 3 ans .
- ✧ Une atteinte rénale est apparue chez un enfant après un recul de 3 ans de sa maladie faite d'un syndrome néphrotique et d'une GEM qui a été jugulé sous traitement immunosuppresseur
- ✧ le décès survient dans les formes graves avec atteinte multisystémique en particulier l' HTAP comme c'est le cas d'un de nos patients.
- ✧ Nous voulons insister sur l'intérêt de la surveillance du traitement vu les complications possibles qui sont liées au terrain d'immunodépression favorisé par le traitement(infection,)



Résumés



Résumé :

Titre: la connectivite mixte (syndrome de Sharp) chez l'enfant à propos de cinq cas

Auteur : **SELLAY SANAE**

Mots clés : connectivite mixte, sharp, étiopathogénie, diagnostic ,traitement

La connectivite mixte ou syndrome de Sharp est une maladie auto – immune systémique, rare chez l'enfant. C'est une forme de chevauchement entre différentes maladies de système associant ainsi des signes de lupus érythémateux disséminé, de sclérodermie, de l'arthrite juvénile idiopathique et de la polymyosite.

Ce travail consiste en l'analyse rétrospective de 5 malades atteints de connectivite mixte colligés au service de pédiatrie 4, et à la consultation de Rhumatologie pédiatrique, à l'Hôpital d'enfants de Rabat durant une période de 8 ans allant de 2004 à 2011.

A partir de ces cinq observations et à la lumière des données récentes de la littérature, nous avons rapporté les particularités cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de cette maladie.

Sur le plan épidémiologique : l'âge moyen de nos cinq cas est de 12 ans avec une nette prédominance masculine .

Sur le plan clinique, les manifestations sont polymorphes : phénomène de Raynaud, polyarthrite, myosite, atteinte rénale, cardiaque, pulmonaire....

Sur le plan biologique, le syndrome inflammatoire est constant et les anticorps anti RNP sont considérés comme spécifique de la maladie mais doivent être fait avant le début du traitement corticoïde.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la connectivite mixte mais la corticothérapie reste le traitement de 1^{ère} intention le plus commun. Toute autre thérapeutique par la suite doit être adaptée à la symptomatologie, sa gravité, l'organe atteint et surtout l'évolution dans le temps.L'évolution est chronique et variable, peut être émaillée de complications parfois sévères pouvant menacer le pronostic vital, cependant le pronostic global semble favorable. La mortalité globale est non négligeable estimée à 3 à 4 pour mille.

Summary:

Title : mixed connective tissue of disease(syndrom of sharp) in children about five cases

Author : **SELLAY SANAE**

Key words : mixed connective tissue, sharp, etiopathogenesis, diagnosis, treatment

The mixed connective tissue disease or sharp syndrom is an autoimmune disease - immune systems, rare in children. It is a form of overlap between different diseases combined system and signs of systemic lupus erythematosus, scleroderma, juvenile idiopathic arthritis and polymyositis.

This work consists of a retrospective analysis of five patients with mixed connective tissue collected at the pediatric service 4, consultation of Pediatric Rheumatology, Children's at the Hospital of Rabat during a period of 8 years from 2004 to 2011.

Based on these five observations and in light of recent data of the literature, we reported the clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary of this disease.

On the epidemiological level: the mean age of our five cases is 12 years with neat male predominance, it is correlated with the literature data that report a mean age of 12 years but with a female predominance

At the clinical level, the manifestations are polymorphic: Raynaud phenomenon, polyarthritis, myositis, renal disease, cardiac, pulmonary

On the biological level, the inflammatory syndrome is constant and RNP antibodies are considered as specific to the disease but must be done before the beginning of corticosteroid treatment

There is no specific treatment for mixed connective tissue but corticosteroids is the treatment of the first intention as known. Other treatment must then be adapted to the symptomatology, severity, the organ affected, and especially the evolution in time

The evolution is chronic and variable, may be interspersed with some severe complications that can be life threatening, however, global prognosis seems favorable. The annual mortality is estimated at 3 to 4 one thousand.

ملخص

العنوان: الضامة المختلطة عند الطفل (متلازمة شارب) بصدد خمس حالات.

من طرف: سناء الصلاي

الكلمات الأساسية: الضامة المختلطة — شارب — السبب — تشخيص وعلاج

الضامة المختلطة أو متلازمة شارب هي أحد أمراض المناعة الذاتية

إنها شكل من أشكال التراكم بين أمراض جهازية مختلفة تجمع بين علامات الذئب الحمامي المنتشر للأطفال، التصلب الجلدي، التهاب المفاصل مجهول السبب الطفولي والتهاب العضلات

هذا العمل عبارة عن تحليل استعادي لخمس مريض يعانون من مرض الضامة المختلطة بمصلحة طب الأطفال بمستشفى الأطفال بالرباط، عيادة أمراض الروماتيزم عند الأطفال خلال الفترة من العام 2004 إلى 2011

من هذه الحالات الخمس وعلى ضوء المعطيات الحديثة من الدراسات، حللنا الخصوصيات السريرية، العلاجية والتطورية لهذا المرض

من الناحية الوبائية: متوسط عمر حالاتنا الخمسة هو 12 عاما مع هيمنة الذكور، ويرتبط ذلك مع الدراسات الموجودة التي تبلغ عن متوسط العمر 12 عاما ولكن مع هيمنة الإناث

من الناحية السريرية، تبدو العوارض مختلفة: ظاهرة رينو، التهاب المفاصل، التهاب العضلات، إصابة الكلي، القلب، الرئة. والبيانات المتوفرة لدينا هي متوافقة مع بيانات مختلف الدراسات

من الناحية البيولوجية، المتلازمة الإلتهابية ثابتة وتعتبر مضادات الريبونوكليوبروتين محددة لهذا المرض ولكن يجب أن يتم إجراء تحليل الإختبار قبل البدء بالعلاج القشري

لا يوجد علاج محدد لداء الضامة المختلطة ولكن يبقى العلاج القشري العلاج الأولي المعروف. وينبغي تكيف أي علاج آخر مع الأعراض، الجهاز المتضرر حدة و تطور المرض

تطور المرض مزمن متغير، ويمكن أن يتخلله تعقيدات شديدة في بعض الأحيان التي يمكن أن تهدد الحياة، ومع ذلك، فإن التكهن عموما يبدو مواتيا. ويقدر معدل الوفيات السنوي من 3 إلى 4 في الألف



Bibliographie



- [1] **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 antigen. *Am J Med* 1972, 52 : 148 – 159 .
- [2] **Connectivite mixte et syndrome de sharp**. Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 0810 63 19 20
[www.orphanet .net/data/patho/pub/fr/connectiviteMixteSharp-FRfrPub3631.pdf](http://www.orphanet.fr/data/patho/pub/fr/connectiviteMixteSharp-FRfrPub3631.pdf) Mars 2009
- [3] **JABADO N**. Connectivites mixtes et syndrome de chevauchement. *Pathologies inflammatoires et auto – immunes*. Juin 1999 ; 208 – 212
- [4] **Alcaix D, Borgeois P**. Connectivites mixtes. *Encyclopédie Méd Chir Elsevier Ed. Appareil locomoteur* 1994 ; 14 – 244 – B – 10 : 5 p
- [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] **Tan E. M**. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol*. 1989;44:93-151.
- [7] **Habets W. 1., de Rooij D. 1., Hoet M. H., van de Putte L. B., van Venrooij W. J**. Quantitation of anti-RNP and anti-Sm antibodies in MCTD and SLE patients by immunoblotting. *Clin Exp Immunol*. 1985 ; 59 : 457-66.

- [8] **Malleson PM. Sailer M. Mackinon MJ.** Usefulness of nuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child* 1997 ;77 : 299 – 304
- [9] **Salmhofer W, Hermann J, Joch M, Kerl H, Graninger W.** High serum levels of antibodies against the recombinant 70KDa ribonucloéoprotéine are useful for diagnosing mixed connective tissue disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007 sep ;21(8): 1047 – 53
- [10] **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 anti – bodies U1 RNP antibodies. *Rheumatol int*. 2007 jul 13
- [11] **Hoet RM, Koorneef I, De Rooij DJ et Al :** Changes in anti- U1 RNA antibody levels correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Arthritis Rheum*, 1992, 35 : 1202-1210
- [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 followup of 46 patients. *Arthritis Rheum*. 1995 ; 38: 259 – 66
- [13] **Piiarainen H. I.** Patients with arthritis and anti U1 RNP antibodies : a 10 year follow up. *Br J Rheumatol*. 1990 ; 29: 345 – 8

- [14] **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
- [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] **Mamula M. J., Gee R. J., Elliott J. I., Sette A., Southwood S., Jones P. J., et al.** Isoaspartyl post – translational modifications triggers autoimmune responses to self-proteins. J Biol Chem. 1992 ; 274 : 22321 – 7
- [17] **Greidinger E. L., Fooecking M. F., Ranatunga S., Hoffman R.W.** Apoptotic U1 – 70 KD is antigenically distinct from the intact form of the U1 70 KD molecule .Arthritis Rheum .2002 ;46 : 1264 – 9
- [18] **Greidinger E. L., Fooecking M. F. ,Magee J., Wilson L., Ranatunga S., Ortmann R.A., et al.** A major B cell epitope present on the Apoptotic but not the intact form of the U1 – 70 KD ribonucleoprotein autoantigen. J Immunol. 2004 ; 172 : 709 – 16
- [19] **Rosen A., Casciola – Rosen L.** Clearing the way to mechanisms of autoimmunity .Nat Med. 2001 ; 7 : 664 – 5
- [20] **Hoffman R. W., Gazitt T. , Fooecking M. F., Ortmann R. A., Misfeldt M., Jorgenson R., et al.** U1 RNA induces innate immunity signalling. Arthritis Rheum. 2004 ; 50 : 2 891 – 6

- [21] **Fatenejad S., Bennett 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 immunogens .*Arthritis Rheum.* 2001 ; 44 : 368-75
- [23] **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
- [24] **Hoffman R. W., Rettenmaier L. J., Takeda Y., Hewett J. E., Petterson I., 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
- [25] **Greidinger E. L., Foecking M. F., Schafermeyer K. R., Bailey C. W., Primm S.L., Lee D. R., et al.** T cell immunity in connective tissue disease patients targets the RNA binding domain of the U1 70 KDa small nuclear ribonucleoprotein. *J Immunol.* 2002 ; 169 : 3429- 37

- [26] **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
- [27] **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
- [28] **Hoffman R. W., Maldonado M. E.** Immune pathogenesis of Mixed connective tissue disease :a short analytical review. *Clin Immunol*. 2008 ; 128 : 8-17
- [29] **Hassan A.B, Nikitina- zake L, Padvukov L,Karlsson G, Gupta M, Lundberg I.E, et al.** MICA 4 /HLA- DRB1*04/TNF1 haplotupe is associated with mixed connective tissue disease in Swedish patients *Hum. Immunol*. 2003 ;64: 290 – 296
- [30] **Alarcon – Segovia D.** Mixed connective tissue disease. *Arthritis Care Res*. 1997; 10 : 333 – 42 .
- [31] **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

- [32] **Hoffman R. W, Sharp G .C, Deutscher S. L** Analysis of anti U1 RNA antibodies in patients with connective tissue disease. Association with HLA and clinical manifestations of disease .*Arthritis Rheum.* 1995 ; 38 : 1837- 44
- [33] **Dong R.P., Kimura A., Hashimoto H., Akizuki M., Nishimura Y., Sasazuki T.** Difference in HLA-linked genetic background between mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus tissue Antigens 1993; 41 : 20 – 25
- [34] **Olsen M.L., Arnett F.C., Reveille J.D.** Contrasting molecular patterns of MHC class II alleles associated with the anti-Sm and anti-RNP precipitin autoantibodies in systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum.* 1993 ; 36 : 94-104 .
- [35] **Kuwana M., Okano Y., Kaburaki J., Tsuji K., Inoko H.** Major histocompatibility complex class II genes associations with anti-U1 small nuclear ribonucleoprotein antibody *Arthritis Rheum.* 1995 ; 38 : 396-405
- [36] **P.S. Ramos, J.A. Kelly, C. Gray-McGuire, G.R. Bruner, A.N. Leiran, C.M. Meyer, B. Namjou, K.J. Espe, W.A. Ortmann, M. Reichlin, C.D. Langefeld, J.A. James, P.M. Gaffney, T.W. Behrens, J.B. Harley, K.L. Moser,** Familial aggregation and linkage analysis of autoantibody traits in pedigrees multiplex for systemic lupus erythematosus, *Genes Immun.* 2006; 7: 417–432.

- [37] **A.C. Cervino, N.F. Tsinoremas, R.W. Hoffman**, A genome-wide study of lupus: preliminary analysis and data release, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1110 (2007) 131–139.
- [38] **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 .
- [39] **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 .
- [40] **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
- [41] **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 .
- [42] **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
- [43] **Guldner H.H., Netter H.J., Szosteki 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

- [44] **Shimojima Y., Ishii W., Hineno A., Yamamoto K., Matsuda M., Ikeda S.** Mixed connective tissue disease with interstitial pneumonia in HTLV-1 carrier: case report and review of the literature *Clin. Rheumatol.* 2004 ; 23 : 548-551
- [45] **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
- [46] **Douvas A., Takehana Y.** Cross-reactivity between autoimmune anti-U1 snRNP antibodies and neutralizing epitopes of HIV-1 gp 120/41 *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1994 ; 10 : 253-262
- [47] **Kasukawa R.** Mixed connective tissue disease. *Intern Med.* 1999 ; 38 : 386- 93.
- [48] **Kahn MF, Peltier AP ,Meyer O, et al.** Maladies et syndromes systémiques. Médecine sciences Flammarion, Paris, 2000, 575 – 596 et 1145 – 1166
- [49] **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.
- [50] **Sharp G.** Diagnostic criteria for classification of MCTD. In : Mixed Connective Tissue Diseases and Antinuclear Antibodies. Kasukawa R, Sharp GC, Amsterdam: Elsevier, 1987: 23-32.

- [51] **Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S.** Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In : Mixed Connective Tissue Diseases and Antinuclear Antibodies. Kasukawa R, Sharp GC, Amsterdam: Elsevier, 1987: 41- 47.
- [52] **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
- [53] **Tiddens H, Van der Net J, De Graeff-Meeder ER, et al.**— Juvenile-onset mixed connective tissue disease : Longitudinal follow-up. *J Pediatr*, 1993, 122, 191-197.
- [54] **Michels H.** Course of mixed connective tissue disease in children.
Ann Med 1997;29:359– 64.
- [55] **Devaraj A, Wells AU, Hansell DM.** Computed topographic imaging in connective tissue diseases. Semin respire Crit Care Md. 2007 aug : 29 (4) : 389 – 97
- [56] **Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, Makela AL ,Pietikainen MA, Savolainen HA et al.** Incidence of systemic connective tissue disease in children : a nationwide prospective study in Finland. J Rheumatol 1994; 21: 2143 – 6
- [57] **Alcaix D, Bourgeois P.**Connectivites mixtes. Encyl Méd Chir. Elsevier Ed. A ppareil locomoteur 1994 ; 14 – 244 – B 10 : 5 p

- [58] **Piérard GE, Piérard – Franchimont C** .Signes cliniques des connectivites de l'enfance. Rev Med Liège 1997 ; 52 : 452 – 6
- [59] **Gaudelus J**. Connectivites mixtes de l'enfant. In : Aujard Y, Bourillon A, Gaudelus J. Pédiatrie. Coll Universités Francophones 1997 ; 503 – 4
- [60] **J. Chemli, T. Yacoubi, I. Guedira, M. Jeddi, S. Korbi, A. Harbi**
Connectivite mixte révélée par une méningite lymphocytaire chronique chez un nourrisson. Archives de pédiatrie 2004 ; 126 - 129
- [61] **Singsen BH, Swanson VL, Bernstein BH et al** : A histologic evaluation of mixed connective tissue disease in childhood. Am J Med, 1980, 710 – 717
- [62] **Savouret JF, Chudwin DS, Wara DW et al** : clinical and laboratory findings in childhood mixed connective tissue disease: presence of antibody to ribonucleoprotein containing the small nuclear ribonucleic acid U1. J Pediatr, 1983, 102 : 841 – 846
- [63] **Zappel H, Gahr M**. Prognose des Sharp-Syndroms. Monatsschr Kinderheilkd 1993; 141 : S16.
- [64] **Allien R** : Overlap syndrome. In : P Woo, PH White, BM Ansell. Pediatric Rheumatology Update, Oxford University Press, 1990 : 209 – 216
- [65] **Farhey Y, Hess EV**. Mixed connective tissue disease. Arthritis Care Res 1997; 10: 333 – 42

- [66] **Kotajima L, Aotsuka S, Sumiya M, et al.** 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.
- [67] **Lambova S. N., Kuzmanova S. 1.** Raynaud's phenomenon in common rheumatic diseases. *Folia Med (Plovdiv)*. 2006;48:22-8.
- [68] **Van Der Net J ,Van Der Hoeven H, Esseveld F et al :** Musculoskeletal disorders in juvenile onset mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*, 1995, 4 : 751 – 757
- [69] **Prakash UB, Luthra HS, Divertie MB.** Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc* 1985 ; 60: 813 – 21
- [70] **Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, et al.** A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 92 – 107
- [71] **Rosenberg AM, Petty RE, Cumming GR et al :** Pulmonary hypertension in a child with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*, 1979, 6 : 700 – 704
- [72] **Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH, Durham JB, Sharp GC, Ahmad M et al.** Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986;16 : 135 – 45

- [73] **Oetgen W, Boice JA, Lawless OJ.** Mixed connective tissue disease in children and adolescents. *Pediatrics* 1981; 67: 333-7.
- [74] **Roesenthal M :** Juvenil Sharp – syndrom (mixed connective tissue disease) bei Kindern. *Helv Paediat Acta*, 1978, 33 : 251 – 258
- [75] **Kitridou RC, Amal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio FP, Jr, Massry SG.** Renal involvement in mixed connective tissue disease : a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis heum* 1986 ; 16 : 135 – 45
- [76] **Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, Winship DH, Winn D, Treadwell EL, et al.** Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology* 1990 ; 98: 1232 – 8
- [77] **Marshall JB, Ravendhran N, Sharp GC.** Liver disease in mixed connective tissue disease. *Arch Intern Med* 1983; 143 : 1817 – 8
- [78] **Graf WD, Milstein JM, Sherry DD.** Stroke and mixed connective tissue disease. *J Child Neurol* 1993; 8: 256-9.
- [79] **Jacobs JC.** Mixed connective tissue disease. *Pediatric Rheumatology for the practitioner* 1993 ; 480 – 2
- [80] **Salmhofer W, Hermann J, Joch M, Kerl H, Graninger W.** High serum levels of antibodies against the recombinant 70 KDa ribonucléoprotéine are useful for diagnosing mixed connective tissue disease .*J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007 Sep ; 21 (8) : 1047 – 53

- [81] **Habets W. 1., de Rooij D. 1., Hoet M. H., van de Putte L. B., van Venrooij W. J.** Quantitation of anti-RNP and anti-Sm antibodies in MCTD and SLE patients by immunoblotting. *Clin Exp Immunol.* 1985 ; 59 : 457-66.
- [82] **Margaux J, HAYEM g ? Palazzo E, Chazerain P, De Bandt M, Haim T, et al.** Clinical usefulness of antibodies tu U1 sn RNP proteins in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65:378 – 86
- [83] **Kumanovics G., Zibotics H., Juhasz E., Komocsi A., Czirjak L.** Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with early undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:551-9.
- [84] **Yokota S, Imagawa T, Katakura S et al :** mixed connective tissue disease in childhood : a nationwide retrospective study in Japan. *Acta Paediatric Jpn*, 1997, 39 : 273 – 276
- [85] **Hutton Cw, Madisson Pj, Coluns Aj, Berriman Ja** .Intra-certicular apatite deposition in mixed connective tissue disease : crystillographic and technetium scanning characteristics. *Ann Rheum Dis* 1988 ; 47 : 1027-1030
- [86] **Saito Y., Terada M., Takada T., Ishida T., Moriyama H., Ooi H., et al.** Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2002 ; 26 : 349 - 57.

- [87] **Vianna M. A, Borges C. T., Borba E. F., Caleiro M. T., Bonfa E., Marie S. K.** Myositis in mixed connective tissue disease: a unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 ;62 :923-34.
- [88] **Cutolo M., Pizzomi c., Secchi M. E., Sulli A.** Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:1093-108.
- [89] **Prieur AM.** Rhumatologie pédiatrique. Flammarion, Paris, 1999, 208 – 212, 47 – 54
- [90] **Bontoux D.** le livre de l'interne – Rhumatologie. Flammarion, Paris, 2002, 51 – 57, 332 – 337
- [91] **Tiddens HAWM, vanderNet JJ, deGraeff-Meeder ER, et al.** Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up. *J Pediatr.* 1993 ; 122:191– 7.
- [92] **Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y,** *Controversial issues in the management of pericardial diseases,* *Circulation,* 2010;121:916-928,
- [93] **Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM.** Use of methotrxate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis child,* 2003, 88, 197 – 200
- [94] **Uziel Y, Feldman BM, Krafelik BR, et al.** Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr,* 2000 ; 136: 91 – 95
- [95] **Morton S. 1., Powell R. 1.** An audit of cyclosporin for systemic lupus erythematosus and related overlap syndromes: limitations of its use. *Ann Rheum Dis.* 2000 ; 59 : 487-9.

- [96] **Ulmer A, Kotter 1., PfaffA, Fierlbeck G.** Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol.* 2002 ; 46: 123-7.
- [97] **http://www.iaamovement.org/uploads/Pediatric_Mixed_Connective_Tissue_Disease.pdf**
- [98] **Cohen L. E., Faske 1., Fenske N. A, Greist M. A.** Prostaglandin infusion therapy for intermittent digital ischemia in a patient with mixed connective tissue disease. Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1989 ; 20 : 893-7.
- [99] **<http://www.edimark.fr/publications/articles/rhumatologie-pediatrique/6235>**
- [100] **Shinohara S, Murata I, Yamada H, et al.**— Combined effects of diltiazem and oxygen in pulmonary hypertension of mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*, 1994, 21, 1763-1765.
- [101] **Mier R, Amsell B, Lall MA et al** : Long term follow – up of children with mixed connective tissue disease. *Lupus*, 1996, 5 : 221 – 226
- [102] **Wang LC, Yang YH, Lu MY, et al.** Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. *J Microbial Immunol Infect* 2003;36: 203– 8.
- [103] **Bishnoi A, Barron AC, Graham TB, et al.** Long-term outcomes of childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : S533

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأبأن أأمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

الضامة المختلطة (أو متلازمة شارب) عند الطفل
بمصد خمس حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سناء الصلاحي
التردادة في: 01 ماي 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الضامة المختلطة - شارب - السيب - تشخيص - علاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيمة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد: حسن أيت عمر

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة مبرزة في طب الأطفال