



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Estelle BRANLANT-REDON

Le 28 avril 2009

**SYNDROME DE SHARP OU CONNECTIVITE MIXTE
DESCRIPTION CLINIQUE, BIOLOGIQUE,
IMMUNOPATHOLOGIQUE ET APPROCHE
THERAPEUTIQUE**

À propos de trois observations

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-J. SCHMUTZ		Président
Monsieur le Professeur J-D de KORWIN	}	Juges
Madame le Professeur A. BARBAUD	}	
Monsieur le Docteur J-F CUNY	}	

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Estelle BRANLANT-REDON

Le 28 avril 2009

**SYNDROME DE SHARP OU CONNECTIVITE MIXTE
DESCRIPTION CLINIQUE, BIOLOGIQUE,
IMMUNOPATHOLOGIQUE ET APPROCHE
THERAPEUTIQUE**

À propos de trois observations

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ		Président
Monsieur le Professeur J-D de KORWIN	}	Juges
Madame le Professeur A. BARBAUD	}	
Monsieur le Docteur J-F CUNY	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

M. le Professeur François ALLA

du 2^{ème} Cycle :

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

du 3^{ème} Cycle :

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Filières professionnalisées :

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

Prospective :

M. le Professeur Laurent BRESLER

FMC/EPP :

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE -
Augusta TREHEUX Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT- Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT –
Jean-Bernard DUREUX

Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE –
Robert FRISCH

Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro
GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel
LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard
VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE –
Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire
LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU -
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-
Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-
Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,**

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie

GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle

SOMMELET Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean

FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites le grand honneur de juger et de présider cette thèse.

Nous vous remercions de l'accueil attentif que vous nous avez apporté dans votre spécialité et votre service.

Nous vous remercions d'avoir mis à notre disposition les meilleures conditions pour assurer notre formation. Vous nous avez fait profiter de votre enseignement et de votre expérience.

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration et de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Jean-Dominique de KORWIN

Professeur de Médecine Interne

Vous nous avez accueilli dans votre service.

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

Vous nous avez transmis le goût pour la médecine interne.

Que cette thèse, que vous nous avez faite l'honneur de juger, soit le reflet de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Mademoiselle le Professeur Annick Barbaud

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

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

Vous nous avez enseigné la rigueur de la pensée, et les bases de la demato-allergologie.

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

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

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Jean François CUNY

Docteur en Dermatologie et Vénérologie

Nous vous remercions de nous avoir initié à la dermatologie clinique. L'étendu de votre savoir est immense. Vous êtes notre motivation au quotidien.

Votre envie d'apprendre et d'enseigner aux autres est communicative.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude.

Au Docteur François TRUCHETET,

je tiens à vous exprimer ma gratitude, de m'avoir accueilli dans votre service. J'ai pu apprécier l'étendu de vos connaissances, votre disponibilité et votre humilité.

Au Docteur VERAN,

vous m'avez accueilli dans votre service, j'ai pu apprécier votre force de caractère, votre abord pratique de la dermatologie. Je vous en remercie.

Au Docteur Florence GRANEL-BROCARD,

je te remercie de ta disponibilité, tu es un modèle de rigueur pour nous tous.

Au Docteur Thierry BOYE,

pour m'avoir fait entrevoir le but à atteindre, tant sur le plan professionnel, que personnel.

Au Docteur Fadia DOUMAT-BATCH,

merci, pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Au Docteur Anne-Lise PINAULT,

pour ta joie et ton entrain communicatif.

Au Docteur Anne Claire BURSZTEJN,

pour tous tes conseils avisés et ton amitié.

Au Docteur Julie WATON,

pour ta disponibilité, tes conseils et ton soutien.

Au Docteur SPLINGARD,
pour ta disponibilité, tes conseils et ton assurance.

Au Docteur Philippe TRECHOT,
pour votre aide précieuse et toujours aussi efficace.

A Myriam STUDER,
pour ta présence à mes côtés, ta sensibilité et ton amitié.

A Pierre-Yves GIRAULT,
pour ta réflexion médicale et ta rigueur d'esprit.

A Anne Laure BRETON,
pour tes conseils plus que pratique.

A tous les médecins qui m'ont fait partager leur expérience,
Marie Lorraine CHANDECLERC, Céline CHOLEZ, Frédérique WEBER-MULLER, Isabelle FIGARELLA, Jean POUAHA, Jean Philippe RAULT, Philippe MULLER, Samuel MARTIN...

A toutes les infirmières, secrétaires et le personnel de l'accueil de l'hôpital Fournier, pour votre entourage bienveillant et votre aide précieuse. Une attention particulière à Nicole toujours disponible pour sortir des piles de dossiers.

A mon mari, pour ton amour, ta patience sans borne et ton soutien sans faille. Avec tout mon amour.

A mon fils Paul et à sa future petite soeur
merci pour tes sourires et tes éclats de rire.

A mes parents, pour m'avoir poussé dans le domaine professionnel et pour être toujours derrière moi.

Pour mon frère qui même s'il est loin géographiquement est toujours proche.

A mes grands parents, modèle d'amour et de goût de vivre.

A ma belle famille, pour leur bienveillance et leur aide au quotidien.

A Géraldine et Tzu Jen mes meilleures amies, sur qui l'on peut toujours compter.

A mes amis Samuel, Magdalèna, Delphine, Marc, Fred, Nicolas...

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque».

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	p 25
INTRODUCTION	p 27
Première partie : OBSERVATIONS	p 28
I. Observation numéro 1	p 29
1. Antécédents	p 29
2. Histoire de la maladie	p 29
3. Examen clinique	p 30
4. Examens biologiques	p 30
5. Examens radiologiques	p 34
6. Autres examens complémentaires	p 34
7. Diagnostic	p 35
8. Traitement	p 35
9. Evolution	p 35
II. Observation numéro 2	p 37
1. Antécédents	p 37
2. Histoire de la maladie	p 37
3. Examen clinique	p 37
4. Examens biologiques	p 38
5. Autres examens complémentaires	p 38
6. Diagnostic	p 39

7. Evolution	p 39
III. Observation numéro 3	p 43
1. Antécédents	p 43
2. Histoire de la maladie	p 43
3. Examen clinique	p 43
4. Examens biologiques	p 46
5. Autres examens complémentaires	p 46
6. Diagnostic	p 47
7. Evolution	p 47
IV. Tableau résumé des observations	p 51
Deuxième partie : LE SYNDROME DE SHARP ou CONNECTIVITE MIXTE	p 52
I. Description initiale	p 53
1. Particularités cliniques	p 53
2. Profil biologique et immunologique	p 54
3. Pronostic et réponse au traitement	p 54
4. Conclusion	p 55
II. Description clinique	p 55
1. Epidémiologie	p 55
2. Tableau clinique initial	p 55
3. Atteinte articulaire	p 56
a. Signes cliniques	p 56
b. Signes radiologiques	p 57
4. Atteinte cutanéomuqueuse	p 57

a.	Syndrome de Raynaud	p 57
b.	Autres signes cutanés	p 58
5.	Atteinte musculaire	p 58
6.	Atteinte respiratoire	p 58
a.	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	p 58
b.	Autres atteintes pulmonaires	p 59
c.	Examens complémentaires	p 59
7.	Atteinte cardio-vasculaire	p 60
8.	Atteinte gastro-intestinale	p 60
9.	Atteinte neurologique	p 61
10.	Atteinte rénale	p 61
III.	Synthèse des études cliniques	p 62
IV.	Caractéristiques biologiques	p 63
1.	Biologie générale	p 63
2.	Bilan immunologique	p 63
a.	Description	p 63
b.	Détermination	p 64
c.	Résultats	p 65
d.	Autres anticorps	p 65
3.	Complément sérique	p 66
V.	Critères diagnostics	p 66
1.	Description des critères	p 66
2.	Etude comparative des critères	p 68
VI.	Evolution et pronostic	p 68
1.	Evolution du tableau clinique	p 68

2. Evolution des paramètres sérologiques	p 69
3. Mortalité	p 70
4. Cause de décès	p 70
5. Morbidité	p 70
VII. Formes cliniques particulières	p 71
1. Connectivite mixte chez l'enfant	p 71
a. Epidémiologie	p 71
b. Présentation clinique	p 71
c. Données biologiques	p 72
d. Evolution et pronostic	p 72
2. Connectivite mixte et grossesse	p 72
a. Taux de fertilité	p 72
b. Risques maternels	p 72
c. Risques fœtaux	p 73
3. Maladies autoimmunes associées	p 73

Troisième partie : PLACE DE LA CONNECTIVITE MIXTE AU SEIN DES
CONNECTIVITES p 74

I. Rappel sur les principales connectivites	p 75
1. Lupus Erythémateux Systémique	p 75
2. Sclérodermie systémique	p 76
3. Polyarthrite Rhumatoïde	p 78
4. Polymyosite et Dermatomyosite	p 79
5. Syndrome de Gougerot-Sjögren	p 80

6. Syndrome de Chevauchement	p 81
7. Connectivites indifférenciées	p 82
II. La connectivite mixte une entité clinique et biologique particulière	p 84
1. Historique de la controverse	p 84
2. Résultats des études longitudinales de suivi	p 85
a. Entité particulière ou forme de connectivite différenciée	p 85
b. Entité ou forme de connectivite indifférenciée	p 86
3. Réponse immunologique spécifique dans la connectivite mixte	p 87
a. Anticorps communs à d'autres connectivites	p 87
b. Anticorps anti-RNP	p 88
• Taux et sensibilité des anticorps anti-RNP	p 88
• Anticorps anti-RNP et connectivites différenciées	p 88
• Particularité des isotypes d'anticorps	p 88
• Particularité des épitopes	p 89
4. Apports de la génétique	p 90
a. HLA et connectivites	p 90
b. HLA et connectivite mixte	p 90
5. Conclusion	p 90
III. Aspect immunopathogéniques	p 91
1. Rôle des antigènes modifiés	p 91
2. Extension antigénique	p 92
3. Développement de la réponse immunitaire	p 92
a. Rôle des lymphocytes T	p 92
b. Rôle des lymphocytes B	p 93
c. Rôle de l'immunité innée	p 93

d. Rôle d'agents viraux pathogènes	p 94
4. Conclusion : modèle immunopathogénique	p 95
IV. Conclusion	p 96
V. Intérêt pratique d'une nouvelle entité	p 96
VI. Diagnostic différentiel	p 97
Quatrième partie : DISCUSSION DES CAS	p 98
I. Diagnostic	p 99
1. Epidémiologie	p 99
2. Mode de révélation	p 99
3. Immunologie	p 100
4. Critères diagnostics	p 101
5. Diagnostic différentiel	p 103
II. Prise en charge thérapeutique	p 105
1. Réponse thérapeutique	p 105
2. Effets indésirables	p 107
III. Proposition de suivi dans la connectivite mixte	p 108
1. Clinique	p 108
2. Biologique	p 108
3. Examens complémentaires	p 108
4. Traitement	p 110

Cinquième partie : TRAITEMENT	p 111
I. Traitement en fonction de l'organe atteint	p 112
1. Atteinte cutanéomuqueuse	p 112
a. Manifestations apparentées au lupus	p 112
b. Syndrome de Raynaud	p 113
2. Atteinte systémique	p 114
3. Atteinte articulaire	p 114
4. Atteinte cardiovasculaire	p 115
5. Atteinte pleuropulmonaire	p 115
a. HTAP	p 115
• Anticoagulant	p 115
• Diurétiques	p 115
• Vasodilatateurs	p 116
- Inhibiteur calcique	p 116
- Prostacycline	p 116
- Bosentan	p 116
- Inatinib	p 117
• Immunosuppresseurs	p 117
b. Atteinte interstitielle pulmonaire	p 118
c. Pleurésie	p 118
6. Atteinte gastro-intestinale	p 118
a. Dysfonction oesophagienne	p 118
b. Constipation	p 118
7. Atteinte musculaire	p 119
8. Atteinte rénale	p 119

9. Atteinte neuropsychiatrique	p 120
10. Atteinte hématologique	p 120
II. Traitement des formes sévères	p 121
1. Première ligne	p 121
2. Deuxième ligne	p 121
3. Troisième ligne	p 121
a. Cyclosporine	p 121
b. Immunoglobulines IV	p 121
c. Anticorps anti-CD20 (MABTHERA®)	p 122
d. Azathioprine (IMUREL®)	p 122
e. Echanges plasmatiques	p 122
III. Corticothérapie	p 122
IV. Tableau récapitulatif des traitements	p 124
CONCLUSION et PERSPECTIVES	p 125
TABLE DES ILLUSTRATIONS	p 126
BIBLIOGRAPHIE	p 128

ABBREVIATIONS

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-JO1 : anticorps anti-synthétase

Ac anti-RNP : anticorps anti-ribonucléoprotéine

Ac anti-Sm : anticorps anti-Smith

ACR : American College of Rheumatology

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

ALAT : alanine amino-transférase

ASAT : aspartate amino-transférase

BAV : bloc auriculoventriculaire

CM : connectivite mixte

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : cytomégalovirus

CPK : créatinine phosphokinase

EBV : Epstein-Barr Virus

DLCO : diffusion pour le monoxyde de carbone

ECG : électrocardiogramme

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*

EMG : électromyogramme

ERG : électrorétinogramme

FR : facteur rhumatoïde

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

LDH : lactate deshydrogénase

LES : lupus érythémateux systémique

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Ig : immunoglobuline

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

NFS : numération formule sanguine

NYHA : *New York Heart Association*

PCR : Protéine C réactive

PM/DM : polymyosite/dermatomyosite

PR : polyarthrite rhumatoïde

RP : radiographie pulmonaire

SNC : système nerveux central

SSc : sclérodémie systémique

TDM : tomodensitométrie

SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren

VHA, B, C : virus hépatite A, B, C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VS : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte a été décrit initialement par G.C. Sharp [1] comme un syndrome associant des signes cliniques de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux systémique, de la sclérodermie, de la polymyosite/dermatomyosite, associé à un taux élevé d'anticorps antinucléaires sensibles à la ribonucléase. Ces anticorps ont été définis ultérieurement comme étant les anticorps anti-(U1)-RNP.

Dans ce travail, nous revisiterons le concept du syndrome de Sharp, de sa description initiale, ses caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives, à son existence en tant qu'entité clinique et sa place au sein des connectivites. Nous nous baserons pour cela sur les nombreux travaux nés de la controverse qui a suivi sa description initiale.

L'analyse de trois observations nous permettra de souligner les problèmes diagnostiques, évolutifs et thérapeutiques de la connectivite mixte et de proposer des modalités de suivi spécifiques.

Nous finirons par le traitement des différents organes atteints en s'attardant plus particulièrement sur les molécules récemment proposées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et les perspectives actuelles du syndrome de Sharp.

1^{ère} Partie :
OBSERVATIONS

I. Observation numéro 1

Mademoiselle B..., âgée de 21 ans est hospitalisée en juin 1989 dans le service de Dermatologie à l'hôpital Fournier à NANCY pour bilan d'un syndrome de Raynaud associé à une ulcération pulpaire douloureuse et un livedo.

1. Antécédents

- Appendicectomie
- Entorse de la cheville droite
- Hernie hiatale
- Psoriasis localisé aux coudes et aux genoux
- Tabagisme actif à 1 paquet année
- Absence d'antécédent familial notable.

2. Histoire de la maladie

- En 1980 : hospitalisation en rhumatologie pour bilan d'une polyarthrite séro-positive touchant les poignets et les chevilles associée à un syndrome inflammatoire biologique. Le diagnostic d'arthrite chronique juvénile est retenu et un traitement par sels d'or est instauré.
- En 1981 : hospitalisation en rhumatologie pour suivi annuel. L'atteinte clinique articulaire est stable. Biologiquement, il apparaît des facteurs anti-nucléaires à un taux de 1/32000 en immunofluorescence, d'aspect moucheté. Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé est évoqué. Le traitement par sels d'or est interrompu, remplacé par de l'hydroxychloroquine (Plaquénil®), associé à de l'indométacine (Indocid®) lors des poussées inflammatoires articulaires.
- En 1985 : apparition d'un syndrome de Raynaud bilatéral et d'un livedo généralisé.

- En juin 1989 : hospitalisation en Dermatologie en raison d'une ulcération pulpaire douloureuse évoluant depuis 2 mois.

3. Examen clinique

- Bon état général, poids à 56kg, taille à 1,55m
- Signes cutanés :
 - livedo réticulé des membres inférieurs et de l'abdomen
 - ulcération nécrotique de la pulpe du troisième doigt droit
 - sclérodactylie des phalanges et limitation des amplitudes articulaires en extension de la main droite
- Signes articulaires : discret œdème avec douleur à la palpation des poignets, sans raideur
- Examen cardiovasculaire normal, pouls périphériques perçus
- Reste de l'examen clinique sans particularité.

4. Examens biologiques

- VS : 18/38
- NFS : normale, en particulier absence de leucopénie ou de neutropénie
- PCR à 5,1 mg/l (N<5)
- Fonction rénale normale, protéinurie des 24h négative, débit minute normal
- Bilan hépatique normal
- Bilan d'hémostase normal, absence d'anticoagulant circulant
- Enzymes musculaires (LDH, CPK et aldolase) : normales
- Electrophorèse, immunoélectrophorèse et dosage pondéral des immunoglobulines : augmentation polyclonale des IgG à 25,7 g/l (N<16)
- Sérologie VDRL-TPHA négative, antigène HBs négatif

- Bilan immunologique : AAN positifs à 1/4096 d'aspect réticulé et à 1/20480 en immunofluorescence d'aspect moucheté, anticorps anti-RNP positifs (absence de titration), négativité des anticorps anti-DNA natifs, SSA, SSB, Sm, mitochondries, anti-histones, anti-muscles lisses, anti-centromères et anti-cardiolipine, absence d'anticoagulant circulant absence de complexes immuns circulants, recherche de cryoglobuline, cryofibrinogène négative, facteurs rhumatoïdes négatifs, exploration du complément normale



Photo 1 : Ulcération pulpaire du troisième doigt



Photo 2 : Aspect de doigts boudinés avec sclérodactylie



Photos 3 : Livedo des cuisses



Photo 4 : Livedo réticulé des cuisses et de l'abdomen

5. Examens radiologiques

- Radiographie thoracique : début de syndrome interstitiel aux bases
- Radiographies des mains : quelques discrètes zones lytiques à l'emporte pièce des os du carpe, absence de calcification des tissus mous
- Radiographies des genoux, des pieds, du rachis lombaire normales
- Echographie abdominale normale
- Echocardiographie normale
- Echo-doppler artériel du membre supérieur droit normal.

6. Autres examens complémentaires

- Electrocardiogramme normal
- Capillaroscopie : raréfaction des capillaires associée à des halos oedémateux péri-capillaires compatible avec un syndrome de Raynaud évolué, absence de mégacapillaire
- Biopsie cutanée :

En microscopie optique : épiderme discrètement atrophique, la basale est conservée, hyperpigmentée de façon régulière, présence de minimes infiltrats inflammatoires à la limite de la normale

En immunofluorescence : dépôts granuleux d'IgM, IgG, C1q, C4 au niveau de la jonction dermo-épidermique, de la paroi des vaisseaux du derme superficiel, de l'épiderme inter annexiel et des annexes

- Exploration des transferts pulmonaires : discrète altération avec TCO (facteur de transfert) à 75% de la théorique, VA (volume alvéolaire effectif) à 88% de la théorique, coefficient de transfert TCO/VA à 83% de la théorique

7. Diagnostic

Le diagnostic de syndrome de Sharp est retenu en raison de l'association sclérodactylie, polyarthralgies non destructrices, syndrome de Raynaud et positivité des anticorps anti-RNP.

8. Traitement

Une corticothérapie à la dose de 1mg/kg/j de prednisolone est instaurée associée à un traitement vasodilatateur par nifédipine (Adalate®) et buflomédil (Fonzylane®). L'évolution à un mois est favorable avec cicatrisation de la lésion pulpaire. La corticothérapie est progressivement diminuée, une prise quotidienne de prednisolone (Solupred®) 20 mg restant nécessaire afin d'éviter les poussées inflammatoires articulaires.

9. Evolution

La patiente est à nouveau hospitalisée 1 an après le diagnostic, en août 1990, pour suivi évolutif et en raison d'un désir de grossesse.

- Cliniquement : le livedo, la sclérodactylie, le syndrome de Raynaud sont stables. Les doigts ont un aspect boudinés. Il existe des arthralgies aux poignets et aux doigts avec limitation des amplitudes articulaires. Aucune autre atteinte clinique n'est observée. Une décroissance de la corticothérapie (20 mg/jour) est débutée.
- Biologiquement : la NFS est normale, la VS est à 38/74, la créatininémie est normale, la protéinurie des 24 heures est négative. Les AAN sont positifs à 1/8000. Les anticorps anti-RNP sont positifs. Les anticorps anti-DNA natifs, anti-histones, anti-mitochondries et anti-muscles lisses sont négatifs. Le facteur rhumatoïde est négatif. Il apparaît des anticorps anti-centromères. La recherche d'agglutinines froides, de

cryoglobuline, de cryofibrinogène, d'anticoagulant circulant est négative. Le bilan d'hémostase est normal.

- La capillaroscopie montre une raréfaction capillaire, un fond pâle et oedématié avec quelques hémorragies spontanées. Cet aspect est compatible avec un syndrome de Raynaud ancien. Un test au froid révèle une disparition de la plupart des capillaires témoignant d'une vasospasticité. Il n'est pas observé de mégacapillaire.
- La radiographie pulmonaire et l'échocardiographie sont normales. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un syndrome restrictif avec une capacité pulmonaire totale à 88% de la théorique sans syndrome obstructif.
- Enfin, la gastroscopie révèle une antrite érythémateuse, une bulbite érythémato-érosive pour laquelle un traitement par anti-histaminique est instauré.

La maladie est cliniquement stable à 1 an. Immunologiquement il apparaît une positivité des anticorps anti-centromères pouvant traduire le début d'un virage évolutif vers une sclérodermie. La patiente est ensuite perdue de vue en raison d'un déménagement.

II. Observation numéro 2

Madame C., née le 12 novembre 1963, âgée de 35 ans est hospitalisée en janvier 1998 dans le service de Dermatologie du C.H.R. de Metz-Thionville, hôpital Beauregard, en raison d'un tableau clinique évoquant une connectivite.

1. Antécédents

- Syndrome de Raynaud évoluant depuis 1988 avec capillaroscopie normale en 1991
- Deux grossesses menées à terme avec transfusion sanguine lors du second accouchement

2. Histoire de la maladie

En décembre 1997, Mme C. consulte son dermatologue pour une séance d'électrocoagulation fine d'une couperose. Lors de cette consultation, il est remarqué de nombreuses télangiectasies des pommettes, du cou et du décolleté. Il s'y associe un syndrome de Raynaud des mains et des pieds, des arthralgies des mains et des pieds évoluant depuis 2 ans, un aspect boudiné des doigts, et une dysphagie évoluant depuis 1 an. Madame C. est hospitalisée en janvier 1998 pour bilan.

3. Examen clinique

- Bon état général, poids à 55 kg, taille à 1,50 m, TA à 110/70 mmHg
- Examen dermatologique : syndrome de Raynaud des mains et des pieds, aspect boudiné des doigts (synovite) sans sclérodactylie, télangiectasies du visage, du cou, des cuisses, des jambes
- Examen rhumatologique : arthralgies des mains et des poignets sans déformation
- Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

4. Examens biologiques

- VS : 16 mm à la 1^{ère} heure, PCR à 4 mg/L (N<15)
- NFS : Hb à 11,3 g/dl (11,5<N<16,5), numération plaquettaire et formule leucocytaire normales, ferritinémie basse à 17,4 mg/l
- Electrophorèse et immunoélectrophorèse : hypergammaglobulinémie polyclonale avec IgA à 3,56 g/L (N<2,6), IgG à 24,9 g/L (N<12,5), IgM à 2,13 g/L (N<1,7)
- Créatininémie, bilan hydroélectrolytique, compte d'Addis, protéinurie des 24 heures normaux
- Bilan d'hémostase normal, absence d'anticoagulant circulant
- C3, C4, diminution du CH50 à 30 U/mL (35<N<60)
- LDH, aldolase, CPK normaux
- Facteurs rhumatoïdes négatifs
- Bilan immunologique : AAN positifs à 1/1280 en immunofluorescence d'aspect moucheté, anti-Sm positifs à 34 U/mL, anti-RNP positifs à 74 U/mL (N<30). Négativité des anticorps anti-SCL70, anti-JO1, anti-DNA natifs, anti-SSA, anti-SSB, anti-centromères. Anticorps anti-cytoplasme des PNN négatifs en immunofluorescence mais positifs en ELISA avec anti-myélopéroxydase à 1,3, anti-protéinase 3 à 2,7. Anticorps anti-cardiolipine à 17 U/mL pour un seuil à 15 U/mL.
- T4, TSH normales
- Groupage HLA : absence d'HLA DR4, DR3 ou DQ 5-6.

5. Autres examens complémentaires

- Radiographie thoracique normale, EFR normale
- Electrocardiogramme normal
- Radiographie des poignets et mains normales

- Capillaroscopie : raréfaction capillaire, dystrophie capillaire avec présence de mégacapillaires, hémorragies spontanées, flux sanguin granulaire, stase capillaire veinulaire intense.

6. Diagnostic

Le diagnostic de syndrome de Sharp ou connectivite mixte est retenu. Un traitement par chloroquine (Nivaquine®) 300 mg/j est instauré après bilan ophtalmologique, associé à du kétoprofène (Biprofenid®) et à un inhibiteur calcique.

7. Evolution

- En avril 1998 : diminution des arthralgies et du syndrome de Raynaud. La chloroquine (Nivaquine®) est diminuée à 200 mg/j. Biologiquement, la VS est à 58 mm à la 1^{ère} heure, la PCR à 35,3 mg/l. Il apparaît une leucopénie à 3200 éléments/mm³ (4000<N<10000), avec lymphopénie à 832 éléments/mm³ (1000<N<4000), et neutropénie à 1696 éléments/mm³ (2000<N<7000).
- En septembre 1998 : aggravation de la maladie avec perte de 6 kg (poids à 49 kg), arthralgies des poignets, des coudes, des épaules, des genoux, associées à une faiblesse musculaire des épaules. Les doigts sont boudinés, la dysphagie a régressé. Biologiquement, la VS est à 35 mm à la 1^{ère} heure, il persiste une leucopénie avec neutropénie et lymphopénie. Il n'y a pas d'atteinte rénale. Le bilan auto-immun montre une positivité des AAN à 1/1280, des anti-RNP à 93 U/mL, des anti-cardiolipine à 22 U/mL (seuil à 15), des anti-DNA natifs à 1/80. Les autres auto-anticorps sont négatifs. Il apparaît une atteinte musculaire avec LDH à 885 U/L (N<430), aldolase à 9,5 U/L (N<7,6), CPK normales à 102 U/L. Le bilan ophtalmologique est normal. La chloroquine (Nivaquine®) est augmentée à 300 mg/j.

- En décembre 1998 : hospitalisation pour réévaluation de la maladie. Cliniquement il persiste des arthralgies, myalgies, doigts boudinés, syndrome de Raynaud et la dysphagie se majore. Biologiquement la VS est à 86 mm à la 1^{ère} heure, la NFS montre une anémie à 8,9 g/dl normocytaire, inflammatoire, la leuconéutropénie a régressé, il persiste une lymphopénie à 992 éléments/mm³ (1000<N<4000). Le bilan rénal, hépatique et hydroélectrolytique est normal. Il apparaît un anticoagulant circulant de type antiphospholipide (IgM), le TCA est allongé à 44,7 pour un témoin à 31,8. Le bilan auto-immun est stable avec positivité des anti-RNP à 80 U/mL, des AAN à 1/1280 d'aspect moucheté, des anti-DNA natifs à 1/160. Les autres auto-anticorps sont négatifs (anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sc170, anti-JO1). L'atteinte musculaire s'aggrave avec LDH à 1419 U/L (N<430), CPK à 277 U/L (N<70), aldolase à 17 U/L (N<7,6). L'examen anatomopathologique d'une biopsie musculaire est normal. Il est simplement constaté en microscopie électronique la présence de corps myéliniques peu spécifiques. L'électromyogramme montre une myopathie à prédominance proximale des ceintures associée à une neuropathie débutante. Une radiomanométrie oesophagienne met en évidence une atteinte oesophagienne discrète stade II-III d'Hurwitz traitée par cisapride (Prepulsid®) et alginate (Gaviscon®). Le reste du bilan paraclinique comprenant EFR, radiographie thoracique, scanner thoracique, examen ORL, échographie abdomino-pelvienne, et oesogastroduodéoscopie est normal. Devant l'évolutivité de la maladie, une corticothérapie par prednisone (Cortancyl®) 1 mg/kg/j est instaurée. L'évolution clinique sous corticothérapie est rapidement favorable en 1 mois, la décroissance est débutée.
- En mars 1999 : évolution favorable avec amélioration de l'état général, normalisation de la force musculaire et disparition des douleurs musculaires et articulaires.

Biologiquement, il est noté une disparition du syndrome inflammatoire, la NFS et les enzymes musculaires sont normales. La décroissance de la corticothérapie se poursuit.

- Madame C. est revue en mai 1999, septembre 1999 et décembre 1999 pour son suivi. Il n'apparaît pas d'éléments nouveaux, la décroissance de la corticothérapie est poursuivie (Cortancyl® 15mg/jour en décembre 1999). Seules persistent quelques arthralgies transitoires des poignets et des genoux. Biologiquement en dehors des anticorps anti-nucléaires, anti-RNP et anti-DNA natifs à des taux stables et d'une diminution du complément CH50 à 27 U/mL ($35 < N < 60$), il n'est pas constaté d'anomalie.
- Jusqu'en septembre 2000, la maladie est stable, la corticothérapie est à 6 mg/j de prednisone (Cortancyl®). En septembre les arthralgies s'aggravent nécessitant une majoration transitoire de la corticothérapie. Un bilan complet en hospitalisation est réalisé en novembre 2000. Cliniquement le poids est à 55 kg, il existe une asthénie physique. Les arthralgies des doigts et des poignets persistent, le syndrome de Raynaud est toujours présent. Il n'y a pas de myalgies, le reste de l'examen clinique est sans particularité. Biologiquement, il n'y a pas de syndrome inflammatoire, pas d'atteinte rénale, pas d'atteinte musculaire. Le bilan auto-immun est stable. La NFS est normale. Le traitement par prednisone (Cortancyl®) est poursuivi à 7 mg/j. Un traitement par hydroxychloroquine (Plaquenil®) 400mg/j après bilan ophtalmologique est instauré en raison des arthralgies.
- En 2001 et 2002, la maladie est cliniquement et biologiquement stable et nécessite une dose minimale efficace de 6 mg/j de prednisone (Cortancyl®) associé à l'hydroxychloroquine (Plaquenil®).
- En 2003, il apparaît des lésions nodulaires des faces antérieures des doigts compatibles avec le diagnostic de nodules rhumatoïdes. Les radiographies des mains

montrent une intégrité ostéo-articulaire, les facteurs rhumatoïdes sont négatifs. Le traitement est poursuivi à l'identique. Les nodules régressent spontanément.

- En 2005, la maladie est d'évolution clinique stable mais avec des signes d'activité biologique. Les AAN sont à 1/1280, les fractions C3, C4 et CH50 du complément sont abaissées. Il est noté une dyspnée de stade II, l'EFR et la radiographie thoracique sont normales, il n'y a pas d'HTAP à l'échocardiographie. Le traitement est poursuivi à l'identique.
- En 2006 et 2007 la maladie est stable avec persistance d'arthralgies transitoires, d'un syndrome de Raynaud, de doigts boudinés et d'un livedo réticulé des membres inférieurs. Il existe toujours des signes d'activité biologique avec AAN positifs et consommation du complément. En 2007, le taux d'anti-RNP est à 136 U/ml (N<30).
- En 2008, il est noté une poussée inflammatoire associant arthralgies diffuses, asthénie, myalgies lors d'un épisode viral digestif, nécessitant une majoration transitoire de la corticothérapie. Il apparaît de nouveau des nodules fermes autour des coudes et du pied droit compatibles avec des nodules rhumatoïdes, régressant spontanément. Le bilan biologique est stable. La dose minimale efficace atteinte est de 5,5 mg/j de prednisone (Cortancyl®) fin 2008.

III. Observation numéro 3

Mademoiselle B. née le 12 décembre 1988, âgée de 18 ans est hospitalisée dans le service de Dermatologie de l'hôpital Fournier à Nancy en mai 2006 pour suspicion de lupus aigu érythémateux.

1. Antécédents

- Fracture du crâne à l'âge de quelques jours
- Tabagisme actif à 0,5 paquets année
- Antécédent familial de lupus subaigu chez son père

2. Histoire de la maladie

Madame B. consulte en mai 2006 en raison d'une éruption du visage en vespertilio, photosensible, associée à un syndrome de Raynaud et à des lésions des mains et des pieds évoluant depuis mai 2005. Un premier bilan biologique révèle une leucopénie avec thrombopénie, associée à la présence d'AAN à 1/320 et d'anticorps anti-RNP positifs à 49 U/mL. Madame B. est hospitalisée pour suspicion de lupus érythémateux aigu.

3. Examen clinique

- Bon état général
- Examen dermatologique : éruption cutanée érythémateuse du visage en vespertilio, syndrome de Raynaud des mains, lésions érythémateuses péri-unguérales, lésions pulpaire ponctiformes érythémateuses, papules érythémato-squameuses de la face dorsale des doigts.
- Le reste de l'examen clinique est sans particularité.



Photo 5 : Vespertilio du visage



Photo 6 : Doigts boudinés

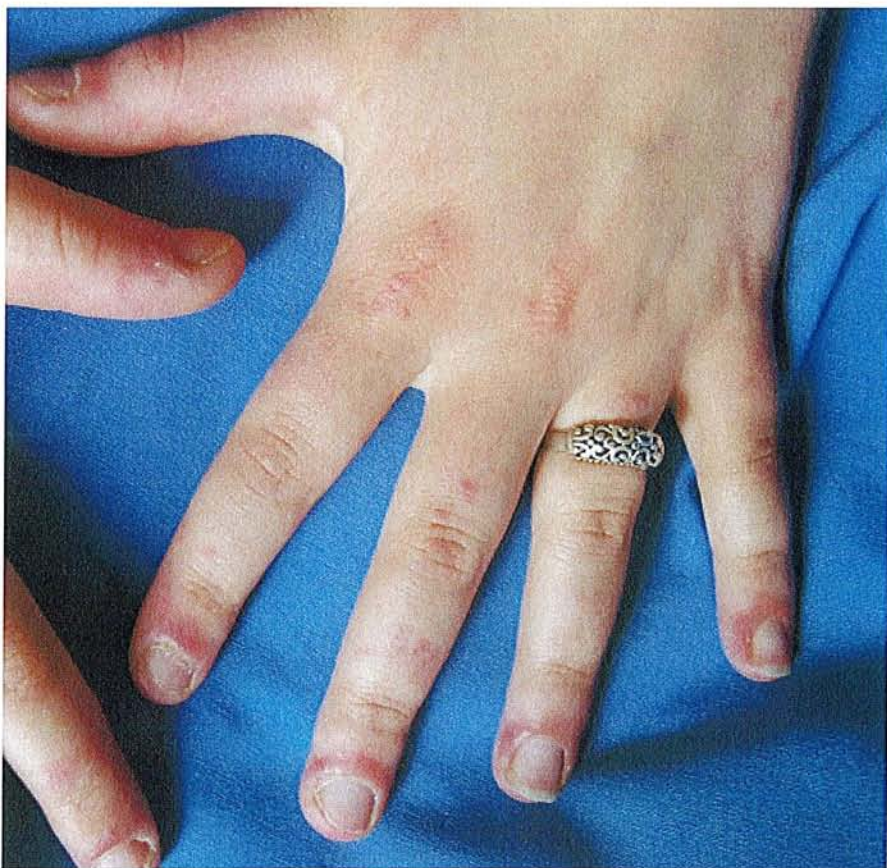


Photo 7 : Erythème péri-unguéal

4. Examens biologiques

- NFS : anémie à 11,4 g/dl normocytaire, leucopénie à 3700 éléments/mm³ (4000<N<10000), thrombopénie à 77000 éléments/mm³ (150000<N<450000)
- Hémostase : TQ à 86%, TCA à 48s pour un témoin à 37, recherche d'anticoagulant circulant positive
- Créatininémie et protéinurie des 24 heures normales
- Bilan hydroélectrolytique, hépatique, PCR, LDH, CPK, T4, TSH normaux
- Sérologie syphilitique négative
- Electrophorèse des protéines sériques et immunoelectrophorèse normales, dosage pondéral des IgG discrètement augmenté à 14,7 g/L (6,9<N<14), C3, C4 normal, diminution du CH50
- Bilan auto-immun : AAN positifs à 1/1280 d'aspect moucheté, anticorps anti-histones à 1/2048, anti-cardiolipine positifs en IgG et IgM, respectivement à 44 et 26 U/ml (seuil à 25), complexes immuns circulants discrètement augmentés à 38,4 mg/L (N<31), négativité des anti-antigènes nucléaires solubles (dont anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB), anti-DNA natifs, anti-mitochondries, anti-muscles lisses, facteur rhumatoïde négatif, absence de cryoglobuline et de cryofibrinogène.

5. Autres examens complémentaires

- Sur la biopsie cutanée : aspect évocateur de lupus érythémateux aigu. Il existe en immunofluorescence des dépôts granuleux de C3 et d'IgM à la jonction dermo-épidermique, en microscopie optique une vacuolisation des assises basales avec infiltrats d'éléments mononucléés, une dermite inter-faciale s'étendant jusqu'aux gaines pilaires, un chorion oedémateux et congestif siège d'un infiltrat lymphohistiocytaire.
- Radiographie thoracique et échocardiographie normales.

6. Diagnostic

Le diagnostic de lupus érythémateux aigu avec atteinte cutanée et biologique (thrombopénie) est retenu, associé à un syndrome de Raynaud. Un traitement par hydroxychloroquine (Plaquénil®) 400 mg/j est instauré après bilan ophtalmologique.

7. Evolution

- En décembre 2006, l'évolution clinique est favorable avec disparition des lésions cutanées. Il persiste un syndrome de Raynaud. La patiente signale l'apparition de céphalées. Biologiquement, il persiste une thrombopénie à 107000/mm³ avec anémie à 11,5 g/dl, une neutropénie à 1558/mm³ sans leucopénie. Les AAN sont à 1/1280, les anti-RNP sont positifs, les anti-SSA, anti-SSB, anti-Scl 70, anti-JO1 sont négatifs. Le complément est normal. L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) est diminué à 400 mg 1 jour sur 2 en alternance avec 200 mg en raison des céphalées. Le tabagisme est stoppé. La contraception oestro-progestative est remplacée par une contraception progestative (Microval®).
- En janvier 2007, Mme B. stoppe son traitement par hydroxychloroquine (Plaquénil®) spontanément en raison de céphalées quotidiennes.
- En février 2007, il apparaît une asthénie intense, des arthralgies inflammatoires, et une cytolysé hépatique avec ASAT à 151 U/L (1<N<31), ALAT à 83 U/L (1<N<32). La thrombopénie est à 60000 éléments/mm³. L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) est réintroduite à 400mg/200mg un jour sur deux.
- En mars 2007, la cytolysé hépatique s'aggrave avec ASAT à 420 U/L, ALAT à 204 U/L. Les sérologies EBV, CMV témoignent d'infections anciennes, les sérologies VHA, VHB, VHC, VIH 1 et 2, toxoplasmose sont négatives. Les anticorps anti-mitochondries, anti-muscles lisses, anti-LKM1 sont négatifs. Le reste du bilan auto-

immun est stable, avec AAN et anti-RNP positifs. La thrombopénie est stable. L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) est stoppée.

- En avril 2007, la cytolyse hépatique persiste. Les arthralgies ont nettement diminué. Il apparaît une asthénie avec amaigrissement de 2 kg associée à une faiblesse musculaire intense des ceintures, des télangiectasies péri-unguéales et une hyperkératose cuticulaire. Il est débuté une corticothérapie orale à 1mg/kg/jour par Cortancyl®. Devant l'absence d'évolution favorable rapide, la patiente est hospitalisée. Biologiquement la VS est à 22 mm à la 1^{ère} heure, les AAN sont à 1/32000, les anti-RNP sont positifs, les anti-cardiolipine sont positifs, les ASAT sont à 222 U/L (N<31), les ALAT sont à 285 (N<35). Les enzymes musculaires sont fortement augmentées avec CPK à 4460 U/L (25<N<220), LDH à 770 U/L (N<240). La fonction rénale, le bilan hydroélectrolytique, la NFS, les autres auto-anticorps sont normaux. La biopsie musculaire montre des altérations polymorphes, avec en microscopie électronique des altérations myofibrillaires compatibles avec le diagnostic de dermatomyosite. Il est conclu à un syndrome de chevauchement lupus érythémateux et dermatomyosite. La corticothérapie est majorée à 1,5 mg/kg/j soit prednisone (Cortancyl®) 90 mg/j.
- En mai 2007 l'évolution clinique est favorable avec diminution de la faiblesse musculaire, disparition des arthralgies, régression de l'atteinte cutanée. Le bilan biologique est stable. La capillaroscopie montre un aspect compatible avec un lupus érythémateux, avec des hémorragies capillaires, des dysmorphies capillaires, l'absence de mégacapillaire ou de halo papillaire. A l'électromyogramme il existe une atteinte myogène diffuse avec potentiels lents et potentiels de fibrillation et un tracé myogène en contraction volontaire. Une IRM encéphalique est normale. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est réalisé afin d'éliminer une étiologie néoplasique. Il révèle une péricardite avec épanchement de moyenne abondance, non compressive, confirmée

par l'échocardiographie. Un traitement par colchicine (Colchimax®) à 1 mg/j est instauré.

- En juin 2007 le bilan hépatique et musculaire se normalise. Cliniquement les lésions cutanées ont disparu, la faiblesse musculaire a nettement diminué. L'épanchement péricardique est en cours de régression. En raison de l'association de signes de LES, de PM/DM et de la positivité des anti-RNP, il est conclu à un syndrome de Sharp ou connectivite mixte. La décroissance de la corticothérapie est débutée.
- En juillet, août et octobre 2007, la régression clinique et biologique est complète. La décroissance de la corticothérapie se poursuit.
- En novembre 2007 la dose minimale de prednisone (Cortancyl®) est atteinte à 20 mg/j. Un essai à 15 mg/j se traduit par l'apparition d'un déficit musculaire proximal et d'un érythème des mains.
- En mars 2008 survient une poussée évolutive avec asthénie, faiblesse musculaire intense, télangiectasies péri-unguéales, doigts boudinés (synovite), acrocyanose des mains et des pieds. Le reste de l'examen clinique est sans particularité, en dehors d'une prise de poids et d'un faciès cushingoïde invalidant nécessitant une prise en charge diététique. Biologiquement la NFS, la fonction rénale, le bilan hépatique, les enzymes musculaires sont normaux. Les AAN sont à 1/8000, les anti-histones sont à 1/1024, les anti-(U1)-RNP sont fortement positifs à 228 UI/ml (N<5). Un scanner thoraco-abdomino-pelvien révèle des adénopathies axillaires bilatérales, quelques ganglions médiastinaux. L'EFR ne montre pas de trouble ventilatoire mais il existe une altération des échanges avec DLCO/VA à 74% et une DLCO à 51% de la théorique. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses (Tégéline®) tous les 15 jours est débuté. L'amélioration clinique est observée après deux cures, mais la

patiente souhaite arrêter les Tégéline® après la troisième cure. Un traitement par azathioprine (Imurel®) 50mg : 2cp/j est instauré en relais.

- Lors des consultations de juin à septembre 2008, la maladie est en régression. Il persiste un phénomène de Raynaud peu marqué, quelques macules érythémateuses des mains et des pieds, un érythème du visage et des paupières. La corticothérapie est diminuée progressivement à 16mg/j associée à la prise d'azathioprine (Imurel®).
- En octobre 2008 apparaît une lymphopénie sévère ($CD4 < 200/mm^3$) nécessitant un traitement prophylactique par Bactrim® et la réduction transitoire de la posologie de l'azathioprine (Imurel®) à 50 mg/j.
- En novembre 2008 la maladie rechute et la patiente est à nouveau hospitalisée. Les signes cliniques associent faiblesse musculaire des ceintures avec déficit musculaire, reflux gastro-oesophagien avec dysphagie, phénomène de Raynaud marqué et invalidant, érythème du visage. Biologiquement il n'y a pas de syndrome inflammatoire, la NFS est normale, les AAN sont à 1/32000. Le bilan pulmonaire est stable. Il n'y a pas de récurrence de l'épanchement péricardique. Il est décidé de reprendre les antipaludéens de synthèse par chloroquine (Nivaquine®) à dose très progressives compte tenu de l'antécédent de cytolysé hépatique.
- L'évolution est partiellement favorable, en février et en mars 2009 avec persistance d'une discrète faiblesse musculaire, amélioration du Raynaud et persistance d'un érythème du dos des mains, des doigts et des paupières. Le traitement immunosuppresseur associe prednisone (Cortancyl®) 18 mg/j, azathioprine (Imurel®) 75 mg/j, chloroquine (Nivaquine®) 100 mg/j.

IV. Tableau résumé des observations

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3
Age	21 ans	35 ans	18 ans
Sexe	Féminin	Féminin	Féminin
Signes cliniques au cours de la maladie	Polyarthralgies, Raynaud, doigts boudinés (synovite), ulcération pulpaire, sclérodactylie, livedo, atteinte des échanges pulmonaires	Raynaud, télangiectasies, arthralgies, synovite, atteinte musculaire, nodules rhumatoïdes, atteinte oesophagienne	Raynaud, vespertilio du visage, lésions cutanées mains et pieds, atteinte musculaire, synovite, arthralgies, péricardite, atteinte pulmonaire, atteinte hépatique
Signes biologiques	Hypergammaglobulinémie	Leucopénie, neutropénie, lymphopénie, diminution CH50	Leucopénie, thrombopénie, cytolyse hépatique, élévation enzymes musculaires, diminution CH50
Ac anti-RNP	Positifs (non titrés)	Positifs (136U/ml)	Positifs (228U/ml)
AAN	≥ 1/4096 moucheté	≥ 1/1280 moucheté	≥ 1/1280 moucheté
Autres auto-anticorps	anti-centromères	anti-Sm à 34 U/mL, antocardioline, anti-DNA natifs 1/160	anti-histones (1/1024), anti- cardiolipine
Diagnostiques différentiels	PR, sclérodermie	PR, PM/DM, LES	LES, chevauchement LES- PM/DM
Traitements	Hydroxychloroquine, AINS, Corticothérapie, Inhibiteur calcique	Chloroquine, AINS, Inhibiteur calcique, Corticothérapie	Hydroxychloroquine, Chloroquine, Corticothérapie, Tégélines®, Imurel®

2^{ème} partie :
LE SYNDROME DE SHARP OU CONNECTIVITE
MIXTE

I. Description initiale

La connectivite mixte (MCTD-*mixed connective tissue disease*) a été initialement décrite en 1972. G.C.Sharp et al.[1] ont observé un groupe de 25 patients ayant un tableau clinique associant des signes de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux systémique, de sclérodermie systémique, et de polymyosite/dermatomyosite. Ce tableau clinique s'accompagnait d'un profil immunologique particulier avec notamment l'identification d'un auto-anticorps dirigé contre un antigène nucléaire soluble (anticorps anti-ENA) différent de celui observé dans le lupus érythémateux systémique. Il était noté chez tous les patients un bon pronostic et une très bonne sensibilité des différents symptômes à la corticothérapie.

1. Particularités cliniques

Les 25 patients comprenaient 21 femmes et 4 hommes, l'âge moyen était de 36 ans. Les principaux symptômes observés étaient : arthrites/arthralgies (96%), mains gonflées (88%), syndrome de Raynaud (84%), dysmotilité oesophagienne (77%), myosite (72%), adénopathies (68%), fièvre (32%), hépatomégalie (28%), atteinte des séreuses (24%), splénomégalie (21%). Aucune atteinte rénale n'était notée. Les atteintes articulaires n'étaient pas déformantes sauf chez trois patients. L'atteinte des mains s'accompagnait d'une peau épaissie avec perte d'élasticité comme dans la sclérodermie. Chez quatre patients l'aspect sclérodermiforme de la peau s'étendait au-delà des seules mains. Quelques patients avaient des lésions cutanées érythémateuses en regard des articulations métacarpo-phalangiennes, inter-phalangiennes proximales et distales semblables à celles observées dans la dermatomyosite. Trois patients avaient également un érythème héliotrope des paupières. Quatre patients avaient un rash érythémateux identique à celui observé dans le lupus érythémateux systémique.

2. Profil biologique et immunologique

Le dosage des auto-anticorps était réalisé par un test d'hémagglutination d'hématies de mouton sur lesquelles étaient fixées l'antigène nucléaire en présence du sérum du patient. L'antigène nucléaire (ENA pour *extractable nuclear antigen*) était obtenu après plusieurs étapes de traitement et de centrifugation de cellules thymiques de veau. Après analyse, l'ENA s'avérait composé de 70 % de protéines, 26 % d'ARN, 1,5% d'ADN, 1,5% de lipides.

Les caractéristiques sérologiques comprenaient chez tous les patients la présence d'anticorps anti-ENA à des taux de 1/1000 à 1/1000000 avec un aspect moucheté en immunofluorescence, l'absence d'anticorps anti-Sm généralement observé dans le lupus érythémateux, un complément normal ou augmenté. Seul 12 % des patients avaient des anticorps anti-DNA natifs à des taux faibles.

La recherche d'anticorps anti-ENA était également réalisée dans deux groupes contrôles. Le premier comprenait des patients souffrant de lupus érythémateux systémique. Dans ce groupe 50 % des patients avaient des anticorps anti-ENA que la maladie soit active ou non. Le second groupe comprenait 407 patients ayant diverses pathologies (dont polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, polymyosite) mais également des sujets sains. Les anticorps anti-ENA étaient présents dans moins de 0,5% des cas.

Enfin, l'utilisation de techniques de digestion enzymatique permettait de montrer la sensibilité à la ribonucléase de l'antigène nucléaire réagissant avec le sérum des patients souffrant de MCTD. L'antigène nucléaire réagissant avec le sérum de patients souffrant de lupus érythémateux n'était pas dénaturé par cette enzyme.

3. Pronostic et réponse au traitement

Parmi les 25 patients, 21 ayant une atteinte d'un organe majeur ont été traités par corticothérapie. Tous ont répondu au traitement, avec une dose minimale efficace faible ou nulle. En particulier, l'atteinte cutanée sclérodermiforme a fortement régressé alors qu'elle est

en général peu sensible à la corticothérapie dans la sclérodermie systémique. Sur les 21 patients, 15 ont nécessité une seule cure de corticoïdes, trois ont nécessité 2 cures, trois ont nécessité 3 cures.

Le suivi des 25 patients s'est déroulé sur une période de 2 mois à 8 ans. Le taux de mortalité a été nul, soulignant un pronostic plus favorable de la connectivite mixte.

4. Conclusion

Sharp et al. [1] ont conclu à l'existence d'une nouvelle entité au sein des connectivites indifférenciées appelée syndrome de Sharp qui deviendra par la suite la connectivite mixte (MCTD pour *mixte connective tissue disease*). Cette entité était caractérisée par un taux élevé et stable d'anticorps antinucléaires spécifiques, par la suite identifiés comme des anticorps anti-ribonucléoprotéines (RNP), associé à un tableau clinique particulier, à une bonne réponse à la corticothérapie et à un bon pronostic.

II. Description clinique

1. Epidémiologie

L'incidence dans la population caucasienne de la connectivite mixte n'est pas connue. Au Japon elle est évaluée à 2,7 pour 100000 habitants. La connectivite mixte touche la femme de manière prédominante (sex-ratio femme/homme de 16 à 79 /1)[2, 3]. La majorité des cas surviennent entre la deuxième et la troisième décade de la vie.

2. 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 [4]. Les symptômes typiques initiaux associent syndrome de Raynaud, tuméfaction des mains avec aspect boudiné des doigts, et synovites. L'équipe française dirigée par M.-F. Kahn a

dénommé cette entité clinique minimale (connectivite mixte sans atteinte viscérale) « syndrome de Sharp » afin de la distinguer d'une présentation plus complète au pronostic plus sombre. Cette désignation n'est toutefois pas retrouvée dans la littérature. Dans ce travail, nous parlons du syndrome de Sharp comme synonyme de la connectivite mixte ou MCTD.

3. Atteinte articulaire

a. Signes cliniques

L'atteinte articulaire est le signe de présentation initial du syndrome de Sharp dans 55% des cas [5]. Il s'agit d'une polyarthrite chronique bilatérale, symétrique, distale. Le tableau clinique est très proche de celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde en phase débutante. L'atteinte articulaire est très fréquente. Dans l'étude de Bennett et al. portant sur 20 patients suivis pendant 5 ans [5], une arthrite survient dans 100% des cas. Les articulations les plus fréquemment touchées sont les métacarpo-phalangiennes, les inter-phalangiennes proximales (100%), les poignets (55%), les métatarso-phalangiennes (55%), les inter phalangiennes distales (10%) et l'articulation talo-calcaneenne (5%). L'atteinte des grosses articulations est beaucoup plus rare, l'atteinte des hanches n'est jamais observée [6].

Typiquement cette polyarthrite est peu invalidante, non destructrice et non déformante. Des déformations minimales à type de coup de vent cubital et des déformations en col de cygne peuvent être retrouvées. Plus rarement des manifestations articulaires destructrices apparaissent [4] souvent en rapport avec l'évolution vers une authentique polyarthrite rhumatoïde. Enfin, des nodules sous cutanés péri-tendineux et une calcinose juxta-articulaire sont décrits.

Le liquide synovial est inflammatoire, à prédominance lymphocytaire. L'histologie synoviale est peu spécifique. C'est la présence d'une ténosynovite qui explique l'aspect boudiné des doigts.

b. Signes radiologiques [3, 5]

Les lésions les plus fréquentes 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 générale préservées.

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

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.

4. Atteinte cutanéomuqueuse

a. Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud est présent chez 89% des patients atteints de MCTD. Il est souvent le signe précurseur de la maladie. 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 [1, 7] ou d'une discrète sclérodactylie, notamment en cas d'évolution vers une sclérodermie. Le syndrome de Raynaud est la traduction cutanée d'une vascularite systémique caractérisée par une fibrose intimale et une oblitération vasculaire.

L'étude capillaroscopique des patients présentant une MCTD a montré un modèle de type « sclérodermie-dermatomyosite » chez 50% des patients. Ce modèle est défini par la présence d'au moins deux des anomalies suivantes, constatées sur au moins 2 doigts : élargissement des capillaires, appauvrissement en capillaires, néoangiogénèse, mégacapillaires ou hémorragies [8]. Si l'évolution de la maladie se fait vers une sclérodermie, les signes de néoangiogénèse seront au premier plan.

b. Autres signes cutanés

Plus rarement d'autres signes cutanés peuvent s'observer. Des atteintes ressemblant aux manifestations lupiques associent rash malaire, plaques discoïdes, alopecie, ulcérations oro-génitales. Des atteintes ressemblant aux manifestations de la sclérodermie comprennent une sclérodactylie, et parfois une atteinte sclérodermiforme de la peau plus étendue [3, 9]. Des atteintes semblables à la polymyosite/dermatomyosite existent notamment un rash violacé héliotrope. Enfin, des ulcères cutanés ont été décrits.

5. Atteinte musculaire [3, 4, 10]

L'atteinte musculaire est présente chez 62% des patients à type de douleurs musculaires (myalgie, courbatures, faiblesse). Leur topographie est en générale proximale, avec un retentissement fonctionnel modeste. Il y a classiquement peu de signes électromyographiques ou biologiques. Cependant, des formes évoluant vers un tableau de polymyosite existent et c'est l'intensité du syndrome musculaire qui fait évoquer cette possibilité. L'électromyogramme est alors pathologique et s'accompagne de signes biologiques d'atteinte musculaire. L'étude des biopsies musculaires révèle 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.

6. Atteinte respiratoire

a. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

C'est une complication grave de la maladie qui menace le pronostic vital [9, 11, 12]. Son incidence varie suivant les études de 4 à 29% des connectivites mixtes [13, 14]. Dans les

cohortes de suivi des patients atteints de connectivité mixte, l'HTAP est 10 fois plus fréquente chez les patients décédés, que chez les patients en rémission [9]. L'HTAP serait la résultante de manifestations thrombotiques artérielles ainsi que d'une atteinte sclérosante vasculaire. La présence d'anticorps anti-phospholipides de type anti-cardiolipine est identifiée comme un facteur de risque dans le développement d'une HTAP [15]. L'atteinte sclérosante vasculaire s'explique par une prolifération de l'intima et une hypertrophie de la média des vaisseaux de petit et moyen calibre [11, 16]. Classiquement, elle se développe en l'absence d'atteinte radiologique et interstitielle. L'existence d'anomalies capillaroscopiques est corrélée à l'existence d'une HTAP [17].

b. Autres atteintes pulmonaires

Une atteinte pulmonaire est fréquente, jusqu'à 85% des patients, souvent asymptomatique [11]. Les manifestations cliniques sont peu spécifiques associant dyspnée (16%), douleurs thoraciques (7%), toux (5%), anomalies auscultatoires. Elles peuvent traduire des atteintes pleurales (pleurésies, épaissement pleural), une atteinte interstitielle parfois fibrosante [3], des infiltrats alvéolaires ou une hémorragie intra-alvéolaire.

c. Examens complémentaires

La radiographie pulmonaire est souvent normale. Des opacités bilatérales réticulonodulaires des bases et des lobes moyens sont parfois observées.

Le scanner thoracique a une bonne sensibilité et spécificité. Il révèle une relative rareté des images en verre dépoli avec une fréquence moindre que dans le LES, la PM/DM, la sclérodermie. Des aspects en « nid d'abeille » et des images d'épaississement septal sont observés plus rarement que dans la sclérodermie [18].

Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent montrer un syndrome restrictif ainsi qu'une diminution de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) parfois isolée [11, 19].

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 [20, 21].

7. Atteinte cardio-vasculaire

Les péricardites aiguës sont fréquentes de l'ordre de 30% des cas [22]. L'évolution vers la tamponnade est rarissime, seulement 5 cas sont publiés à ce jour [23]. L'atteinte myocardique est le plus souvent secondaire à l'HTAP, mais il peut s'agir d'une authentique myocardite [22]. Les autres atteintes cardiaques sont le prolapsus de la valve mitrale (26%) et l'hyperplasie intinale coronaire [22].

Les troubles de la conduction sont évalués à 20% des cas [24], en majorité à type d'hémi blocs antérieurs. Ces troubles de la conduction ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les troubles de la conduction sévères sont rares, 5 cas de BAV du deuxième degré ont été publiés.

Les atteintes myocardiques infra-cliniques semblent fréquentes 100% sur une série de 17 patients [25].

En dehors du syndrome de Raynaud et de l'HTAP, l'atteinte vasculaire peut toucher l'aorte, les coronaires, les artères rénales et les surrénales [9].

8. Atteinte gastro-intestinale

Un trouble de la motilité oesophagienne semblable à la sclérodermie touche près de 70% des patients et représente l'atteinte digestive la plus fréquente [26]. La manométrie oesophagienne révèle un apéristaltisme chez 17% des patients et un péristaltisme ralenti chez 43% des

patients. Il en résulte des symptômes à type de pyrosis (48%), régurgitations, dysphagie (38%) et dyspepsie [26].

L'atteinte hépatique est rarement rapportée [27] mais, des cas d'hépatites chroniques sont décrits [27]. D'autres atteintes plus rares existent notamment pancréatiques, mésentériques ou coliques.

9. Atteinte neurologique

Dix pourcent des patients porteurs d'une connectivite mixte ont une manifestation neurologique [28]. L'atteinte du système nerveux peut être centrale ou périphérique. La symptomatologie est rarement sévère, la plus commune étant une neuropathie trigéminal. Il peut s'agir de céphalées, de comitialité, de déficits focaux, d'atteinte médullaire, de méningite aseptique, de trouble des fonctions supérieures. Quelques cas de myélites transverses révélatrices de l'affection ont été rapportés [29].

10. Atteinte rénale

L'atteinte rénale affecte 10 à 20% des patients selon les séries [30]. Sur le plan histopathologique il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse asymptomatique ou pouvant entraîner un syndrome néphrotique [31]. Des atteintes plus sévères existent. Dans la série de Burdt et al. [9] 11% des patients présentent une glomérulonéphrite de stade III, IV, ou V.

Richelin et al. [32] se sont intéressés au lien entre anticorps anti-(U1)-RNP, anti-Sm et l'atteinte rénale sur une série de 80 patients. Dans cette étude, le rapport du taux d'anticorps anti-RNP/anti-Sm est inversement lié à la fréquence de l'atteinte rénale définie par une protéinurie d'au moins 1.5 g/24h et une altération de la fonction rénale. Il en résulte le concept de protection rénale des anticorps anti-(U1)-RNP. Les études ultérieures révèlent que l'absence d'atteinte rénale est plutôt corrélée à l'absence d'anti-DNA natif.

Quelques observations de crises rénales sclérodermiques ont été rapportées [33]. L'aspect histopathologique est alors identique à celui observé dans la sclérodemie.

III. Synthèse des études cliniques

Tableau 1 : Manifestations cliniques au cours de l'évolution de la connectivite mixte.

Etude	Piirainen[4]	Lundberg[34]	Gendi[35]	Bennett[6]	Nimelstein[36]	Burdt[9]	Total
Effectif	N=23	N=17	N=39	N=20	N=22	N=47	N=168 N(%)
Critères diagnostics	Alarcon-Segovia	Alarcon-Segovia	Alarcon-Segovia	Propre à l'étude	Sharp	Kasukawa	
Durée de suivi	10 ans	2 ans	10 ans	4 ans	5 ans	15 ans	
Arthrite / arthralgie	23	17	31	20	21	45	157(93)
Raynaud	23	16	39	15	20	45	158(94)
Myosite / myalgie	18	11	9	7	12	24	81(48)
Mains gonflées	13	16	24	15	17	31	99(59)
Sclérodactylie	13	6	17	4	17	23	80(48)
Atteinte oesophagienne	3	3	28	8	16	31	89(53)
Pleurésie / péricardite	5	3	15	5	8	20	56(33)
Atteinte pulmonaire	0	5	10	11	0	31	57(34)
Atteinte rénale	5	5	7	4	3	5	29(17)
Eruption cutanée	10	8	25	6	Non renseigné	25	74(50)
Atteinte neurologique	2	6	11	11	0	8	27(23)

IV. Caractéristiques biologiques

1. Biologie générale

Les signes biologiques sont peu spécifiques et peuvent se voir dans d'autres connectivites. Ils associent un syndrome inflammatoire (élévation VS, PCR), une anémie dans 75% des cas, parfois secondaire à une hémolyse, une leucopénie/lymphopénie dans 75% des cas qui tend à être corrélée avec le degré d'activité de la maladie [11]. Une thrombocytopénie est plus rare [1]. Il est fréquemment noté une hypergammaglobulinémie polyclonale en rapport avec la production d'auto-anticorps.

Les autres signes biologiques dépendent des manifestations de la maladie (élévation des transaminases, élévation des enzymes musculaires, atteinte rénale...).

2. Bilan immunologique

a. Description

La nature des antigènes nucléaires initialement évoquée dans l'étude de Sharp et al. [1] a été précisée par la suite. Ces antigènes font partie d'un constituant du noyau cellulaire appelé *spliceosome* (figure 1) dont la fonction est de permettre la maturation d'acides ribonucléiques pré-messagers (pré-mRNA) en acides ribonucléiques messagers (mRNA). Le *spliceosome* contient des petites ribonucléoprotéines appelées snRNP (small nuclear ribonucléoprotéines) constituées de l'association d'acide ribonucléiques (RNA) et de polypeptides. Ces acides ribonucléiques sont de petite taille, dénommés snRNA (pour small nuclear RNA) et riches en uridine ((U)snRNA). Il existe plusieurs types d'(U)snRNA identifiés de (U1)snRNA à (U13)snRNA. Plusieurs polypeptides associés aux (U)snRNA ont été identifiés : les protéines 70kD, A, B1/B2, C, D1-3, E, F, G. Les antigènes nucléaires ont été nommés (U)snRNP, les anticorps anti-(U)-RNP. D'autres constituant du spliceosome peuvent faire l'objet d'une réponse immunitaire : les hnRNPs (*heterogen nuclear RNP*). Le système Smith (Sm) est

également constitué d'(U)snRNP notamment (U1), (U2), (U4), (U5) et (U6) snRNP contenant plus particulièrement les protéines B1/B2, D1-3, E, F et G.

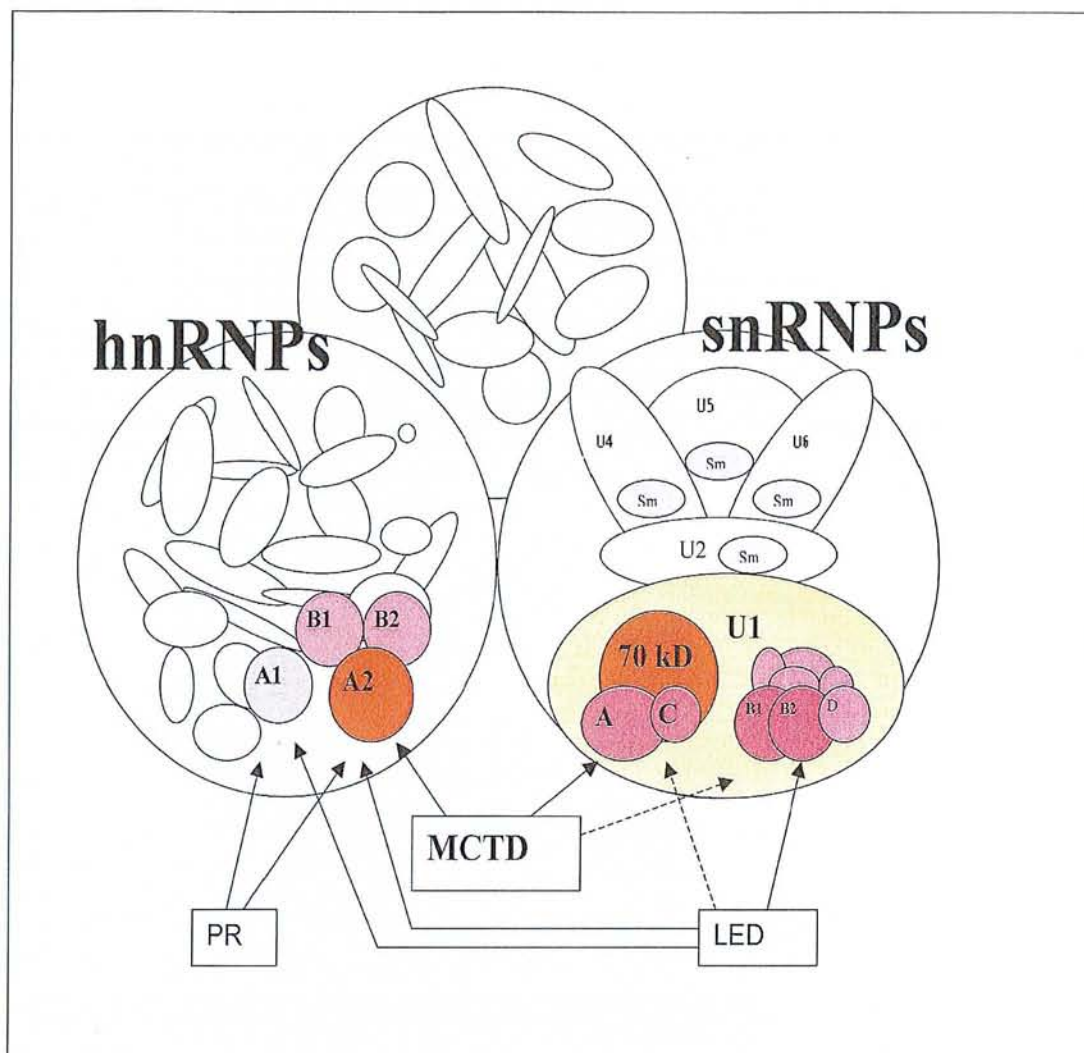


Figure 1 : Auto-immunité contre le *spliceosome*. Représentation schématique (d'après J.S.Smolen et al.[37])

b. 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.

c. Résultats

La MCTD 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 [38-40]. 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-immunoelectrophorèse. L'étude en immunofluorescence indirecte sur cellules hep 2 montre un aspect moucheté.

La réponse immunologique dans la connectivite mixte est particulière. Les anticorps anti-(U1)-RNP sont dirigés plus spécifiquement contre les protéines 70 kD, A et C [34, 37]. Ces polypeptides sont associés au (U1)-RNA qui peut lui-même faire l'objet d'une réponse immune spécifique avec des anticorps anti-(U1)-RNA. Des anticorps anti-hnRNP-A2 sont également retrouvés [41]. Enfin des anti-protéines B1/B2 du système Smith peuvent être présents.

d. Autres auto-anticorps [4, 6, 9, 35]

Les anticorps antinucléaires 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-Scl70 traduit un chevauchement avec la sclérodermie systémique, les anticorps anti-SSA et anti-SSB un chevauchement avec un syndrome de Sjögren.

3. Complément sérique

Lors de la description initiale, le complément sérique était en général normal ou élevé. Les études de suivi ultérieures montrent une hypocomplémentémie dans 19,2% des cas par consommation globale du complément [4, 9, 35].

V. Critères diagnostics

1. Description des critères [42]

Les trois principaux jeux de critères diagnostics ont été publiés en 1987. Il s'agit des critères d'Alarcon-Segovia, des critères de Sharp et des critères de Kasukawa. Les critères de Kahn et al. [43] ont été élaborés par la suite, assez proche des critères d'Alarcon-Segovia. Ils ne prennent pas en compte les atteintes viscérales des connectivites majeures et vont donc dans le sens d'une définition plus restrictive du syndrome de Sharp.

Tableau 2 : Critères d'Alarcon-Segovia pour la connectivite mixte [44]

Critères d'Alarcon-Segovia 1987
A. Critère sérologique : Anti-RNP positifs avec un titre supérieur à 1/1600 en hémagglutination
B. Critères cliniques :
1. Mains gonflées
2. Synovite
3. Myosite
4. Raynaud
5. Acrosclérose
MCTD si : présence du critère sérologique et au moins 3 critères cliniques (mais si 1,4 et 5 présents, un des deux critères restants est nécessaire)

Tableau 3 : Critères de Kahn pour la connectivite mixte [43]

Critères de Kahn
A. Critère sérologique : titre élevé d'anti-RNP (>1/2000) d'aspect moucheté
B. Critères cliniques
1. Raynaud
2. Synovite
3. Myosite
4. Doigts gonflés
MCTD si critère sérologique et Raynaud et au moins 2 des 3 signes restants

Tableau 4 : critères de Sharp pour la connectivite mixte [45]

Critères de Sharp 1987
<p>A. Critères majeurs :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Myosite sévère 2. Atteinte pulmonaire (DLCO ≤ 70% théorique et/ou HTAP et/ou prolifération vasculaire à la biopsie pulmonaire) 3. Phénomène de Raynaud ou dysmotilité oesophagienne 4. Tuméfaction des mains ou sclérodactylie 5. Anti-ENA ≥ 1/10000 et anti-U1RNP positifs et anti-Sm négatifs <p>B. Critères mineurs :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alopécie 2. Leucopénie 3. Anémie 4. Pleurésie 5. Péricardite 6. Arthrite 7. Névralgie du trijumeau 8. Rash malaire 9. Thrombocytopénie 10. Myosite modérée 11. Antécédent de tuméfaction des mains
<p>MCTD si : Au moins 4 critères majeurs avec un taux d'anti-RNP d'au moins 1/4000 ou deux critères majeurs parmi les critères 1, 2 et 3, plus 2 critères mineurs et taux d'anti-RNP d'au moins 1/1000</p>

Tableau 5 : Critères de Kasukawa pour la connectivite mixte [46]

Critères de Kasukawa 1987
<p>A. Symptômes communs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Raynaud 2. Tuméfaction des doigts et mains <p>B. Anti-snRNP positifs</p> <p>C. Symptômes mixtes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Signes de lupus <ol style="list-style-type: none"> a. Polyarthrite b. Adénopathies c. Erythème facial d. Péricardite ou pleurésie e. Leucopénie ou thrombopénie 2. Signes de sclérodermie <ol style="list-style-type: none"> a. Sclérodactylie b. Fibrose pulmonaire ou syndrome restrictif ou diminution capacité diffusion c. Hypomotilité oesophagienne ou dilatation oesophagienne 3. Signes de polymyosite <ol style="list-style-type: none"> a. Faiblesse musculaire b. Élévation des CPK c. Atteinte myogène à l'électromyogramme
<p>MCTD si : au moins un des deux symptômes communs avec anti-RNP positifs et au moins 1 symptôme mixte dans au moins trois des catégories</p>

2. Etude comparative des critères

Plusieurs études ont comparé la spécificité et la sensibilité des critères. Dans l'étude d'Amigues et al. [47] les critères d'Alarcon-Segovia, de Sharp et de Kasukawa montrent une sensibilité respectivement de 62,5%, de 100%, et de 56,2% et une spécificité respectivement de 86,2%, de 38% et de 65,5%. Basé sur ces résultats, l'utilisation des critères d'Alarcon-Segovia est recommandée. Un gain de sensibilité semble pouvoir être obtenu en remplaçant le terme « myosite » par « myalgie », la sensibilité passant alors de 62,5 à 81,3%. Les publications antérieures ont utilisé principalement les critères d'Alarcon-Segovia en raison de leur simplicité pour différencier la connectivite mixte des autres connectivites. Les critères de Kasukawa étaient plus particulièrement utilisés pour l'étude des symptômes de la connectivite mixte [42].

VI. Evolution et pronostic

1. Evolution du tableau clinique

Plusieurs études longitudinales ont permis le suivi clinique de patients souffrant de connectivite mixte. Une des plus récentes fournit un suivi de 47 patients sur une période de 3 à 29 ans (15 ± 8 ans) [9]. Le tableau clinique initial comprend phénomène de Raynaud (74%), polyarthralgies et arthrites (68%), tuméfaction des mains (45%), rash cutané (13%), pleurésies/péricardites (19% des patients). Il se complète en cours d'évolution et lors de la dernière évaluation il comprend phénomène de Raynaud et polyarthrites dans 96% des cas, tuméfaction des mains, hypomotilité oesophagienne, atteinte pulmonaire dans 66%, myosite dans 51% des cas. L'HTAP touche 23% des patients, un rash cutané 53%, une sclérodactylie 49%, une atteinte du système nerveux central 17%, une atteinte rénale 11%. Au total, le tableau initial marqué par le phénomène de Raynaud, les arthralgies et l'aspect boudiné des

doigts se complète avec le temps par des atteintes musculaires, pulmonaires, pleuro-péricardiques et parfois rénales.

Les résultats des études longitudinales concernant l'évolution clinique vers des connectivites différenciées sont contradictoires, en raison de critères d'inclusions différents et de durées de suivi variables. Dans l'étude de Van den Hoogen et al. [48] sur 33 patients ayant des Ac anti-(U1)-RNP et classés comme connectivite mixte, après 5 années d'évolution, 18 évoluent vers une connectivite différenciée selon les critères de l'ARA, comprenant un syndrome de chevauchement dans 3 cas. Dans l'étude prospective de Gendi et al. [35], 25 des 39 patients ayant initialement des taux élevés d'anticorps anti-RNP associé à un tableau clinique de connectivite mixte évoluent vers une connectivite différenciée au terme du suivi. En revanche, dans la récente étude de Burdt et al. [9] aucun des 47 patients n'évolue vers une sclérodermie ou un LES. Dans l'étude de Frandsen et al. [49] seuls deux patients sur 40 évoluent vers une autre connectivite, aucun cas n'est signalé dans l'étude de Lundberg et al. [34]. Au total, les études récentes suggèrent que la connectivite mixte évolue rarement vers d'autres connectivites.

2. Evolution des paramètres sérologiques

Le taux d'anticorps anti-RNP peut varier au cours de l'évolution de la maladie. Dans son étude, Houtman et al. [50] montre qu'une poussée évolutive de la maladie s'accompagne d'une élévation du taux d'anti-RNP. Cette élévation peut même précéder l'aggravation des symptômes. En revanche les patients ayant des manifestations cliniques mineures ont un taux d'anti-RNP stable. Dans l'étude de Burdt et al. [9] le titre des anticorps anti-(U1)-RNP-70 kD et des anti-(U1)-RNA diminue de manière significative dans le groupe de patients en rémission clinique alors que les titres restent inchangés dans le groupe de patients qui vont décéder [9].

3. Mortalité

Dans la plus récente étude de suivi de patients souffrant de connectivite mixte [9], le taux de mortalité atteint 23% au bout de 15 ans de suivi en moyenne. D'autres études plus anciennes mais portant sur des durées plus courtes révèlent un taux de mortalité de 12 à 13%.

4. Cause de décès

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

5. Morbidité

Au cours de la maladie, les phénomènes douloureux inflammatoires tendent à diminuer, de même que la fréquence du syndrome de Raynaud et que l'atteinte oesophagienne. D'autres types de symptômes apparaissent ou s'aggravent comme la sclérodactylie, l'atteinte pulmonaire, les atteintes neurologiques. Les arthralgies et arthrites persistent néanmoins dans 40 % des cas au terme de 15 années d'évolution [9]. Dans l'étude de Bennet *et al.* [6], au terme du suivi, les patients gardent des symptômes ayant un retentissement fonctionnel conséquent comme des arthrites, une fatigabilité excessive, une dyspnée d'effort.

Les études de suivi de patients souffrant de connectivite mixte permettent de conclure qu'environ un tiers des patients a une évolution bénigne et est en rémission, un tiers a une évolution défavorable avec une moins bonne réponse aux traitements, et un tiers est équilibré sous traitement immunosuppresseur. Dans l'étude de Burdt *et al.* [9], sur 47 patients souffrant de connectivite mixte et suivis sur une durée moyenne de 15 ans, 17 sont considérés comme en rémission (définis comme nécessitant moins de 6 mg/jour de prednisone), 12 sont équilibrés sous 6 à 19 mg/j de prednisone, 7 ont une maladie active persistante et 11 sont décédés.

VII. Formes cliniques particulières

1. Connectivite mixte chez l'enfant

Les études ayant traité de la connectivite de l'enfant sont hétérogènes. Les critères diagnostiques d'inclusion varient fortement selon les études et ne sont pas toujours clairement établis. Quatre études publiées en 1993 ont utilisé les critères d'inclusion de Kasukawa dont deux ont eu une durée de suivi satisfaisante de 5 à 9 ans [51-54].

a. Epidémiologie

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

b. Présentation clinique

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

Au cours de la maladie, les principaux symptômes associent par ordre de fréquence décroissante arthralgies, syndrome de Raynaud, asthénie, arthrites, tuméfaction des mains ou des doigts, faiblesse musculaire, reflux gastro-oesophagien, céphalées, atteintes pulmonaires, sclérodactylie. L'atteinte pulmonaire est fréquente mais un peu différente de celle de l'adulte. Il s'agit dans la majorité des cas d'un syndrome restrictif ou d'une diminution des échanges (baisse de la DLCO). L'hypertension artérielle pulmonaire est rare. L'atteinte rénale comme chez l'adulte paraît rare (6% des cas).

c. Données biologiques

Le profil biologique chez l'enfant est semblable au profil biologique chez l'adulte. Les anticorps anti-RNP sont par définition présents dans 100% des cas, les AAN sont positifs dans 100% des cas avec une fluorescence mouchetée, les facteurs rhumatoïdes dans 57% des cas, les anticorps anti-DNA natifs dans 24%, les anti-Sm dans 17% des cas. L'hypocomplémentémie est notée dans 30% des cas, la leucopénie dans 36 % des cas, la thrombopénie dans 18% des cas.

d. Evolution et pronostic

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

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

2. Connectivite mixte et grossesse

La connectivite mixte chez la femme enceinte a été étudiée dans 5 études rétrospectives [6, 55-58].

a. Taux de fertilité

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

b. Risques maternels

Des cas isolés de poussées inflammatoires de la maladie au cours de la grossesse ont été rapportés, ainsi que quelques cas d'HTAP, de néphropathie et de prééclampsie en rapport

avec la maladie. Ces cas isolés ne permettent pas d'affirmer un risque particulier et le risque d'aggravation de la maladie au cours d'une grossesse est considéré comme faible.

c. Risques fœtaux

Les résultats varient selon les études. Dans l'étude de Kaufman et al. [55] la fréquence d'avortement spontané (13,6% des grossesses survenant avant le début de la maladie et 46,2% des grossesses survenant après) et de mort fœtale in utero (3,4% des grossesses survenant avant le début de la maladie et 23% des grossesses survenant après) est importante. Elle est statistiquement supérieure, par rapport à la population saine de contrôle. Les études ultérieures ne donnent pas les mêmes résultats avec un risque fœtal non augmenté par rapport à la population saine ou à d'autres connectivites. La fréquence de retard de croissance intra-utérin ne semble pas plus importante chez les patients souffrant de connectivite mixte.

3. Maladies autoimmunes associées

La connectivite mixte peut s'associer à d'autres atteintes auto-immunes. Les trois associations les plus fréquentes sont le syndrome de Gougerot-Sjögren, la thyroïdite d'Hashimoto et certains cas rapportent l'association à une hépatite auto-immune ou à une cirrhose biliaire primitive [27].

3^{ème} partie :
PLACE DE LA CONNECTIVITE MIXTE AU SEIN DES
CONNECTIVITES

I. Rappel sur les principales connectivites

1. Lupus Erythémateux Systémique [59-65]

Le LES survient chez la femme dans 85 % des cas. Les manifestations cliniques principales sont diversement associées. Les manifestations dermatologiques surviennent dans 80% des cas et comprennent éruption en versperilio, photosensibilité, éruption du lupus discoïde. L'analyse histologique des atteintes spécifiques révèle en immunofluorescence directe des dépôts d'immunoglobulines (IgG, A ou M), et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique. Les manifestations rhumatologiques à type d'oligo ou polyarthrite surviennent dans 75% des cas. Les manifestations rénales surviennent dans 40% des cas (glomérulonéphrite de classe I à VI). Les manifestations neurologiques touchent principalement le SNC et surviennent dans 30 à 60% des cas. Les manifestations cardiaques comprennent péricardite dans 30% des cas, myocardite, valvulopathies. Le phénomène de Raynaud est fréquent et survient dans 35% des cas. Les manifestations respiratoires sont diverses, les pleurésies surviennent dans 25% des cas, l'HTAP est rare et complique souvent des embolies pulmonaires répétées. Des formes cliniques particulières existent comme l'association au syndrome des antiphospholipides, les lupus induits. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Des critères diagnostiques ont été proposés par l'ACR avec une sensibilité et une spécificité de 96% (tableau 6).

Biologiquement, les manifestations hématologiques associent anémie inflammatoire, leucopénie modérée, thrombopénie périphérique, et trouble de l'hémostase en rapport avec la présence d'un anticoagulant circulant. Les anomalies sérologiques comprennent la positivité des facteurs anti-nucléaires d'aspect homogène le plus souvent, parfois moucheté, et rarement périphérique ou nucléolaire. Ces facteurs anti-nucléaires peuvent être des anticorps anti-DNA natifs beaucoup plus spécifique du LES, des anti-histones qui semblent utiles au diagnostic de LES en l'absence d'anti-DNA natif, des anti-Sm peu fréquents (20% des cas) mais hautement

spécifiques, des anti-SSA et SSB, des anti-RNP (30% des cas). Les facteurs rhumatoïdes sont présents dans 20% des cas. L'hypocomplémentémie est fréquente.

Tableau 6 : Critères diagnostiques du LES (critères ACR 1997) [63]

Lupus érythémateux disséminé
1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques
6. Pleurésie ou péricardite
7. Protéinurie > 0,5g/24h
8. Convulsion ou psychose
9. Anémie hémolytique ou leucopénie < 4000/mm ³ à 2 reprises, ou lymphopénie < 1500/mm ³ à 2 reprises ou thrombopénie < 100000/mm ³
10. Anticorps anti-DNA natif ou anti-Sm, ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticardiolipine (IgG ou IgM)
11. Titre anormal de facteurs antinucléaires en l'absence de drogues inductrices
Diagnostic si présence d'au moins 4 des 11 critères.

2. Sclérodermie systémique [66-68]

La SSc touche 4 femmes pour un homme et débute habituellement entre 30 et 50 ans. Les manifestations cliniques sont diverses. Le phénomène de Raynaud est présent dans 90% des cas, la capillaroscopie peut révéler des mégacapillaires, une réduction du nombre d'anses capillaires, des dystrophies capillaires, des exsudats. L'atteinte cutanée est quasi constante et se traduit par une induration et une perte d'élasticité. La peau est luisante et devient implissable. Selon l'étendue de l'atteinte cutanée, on distingue les SSc limitées des SSc diffuses. Les manifestations digestives sont dominées par l'atteinte oesophagienne, parfois

asymptomatique mais présente dans 80% des cas. Il s'agit d'une dysmotilité responsable d'une dysphagie. Les atteintes pulmonaires associent fibrose pulmonaire et HTAP isolée ou secondaire à la fibrose. Les manifestations cardiaques comprennent cardiomyopathie et péricardite. L'atteinte rénale constitue la crise rénale sclérodermique qui survient dans 10% des sclérodermies systémiques, surtout au cours des formes diffuses. Elle se traduit par un syndrome hémolytique et urémique avec insuffisance rénale rapidement progressive, HTA maligne et signes d'hémolyse mécanique. Les atteintes articulaires touchent la moitié des patients sous forme de polyarthralgies. Les myalgies sont fréquentes et peuvent s'associer à une élévation des enzymes musculaires et un syndrome myogène à l'électromyogramme.

Les critères diagnostic ont été élaborés par l'ARA avec une bonne spécificité mais une sensibilité insuffisante.

Biologiquement le syndrome inflammatoire est fréquent avec élévation de la VS, hypergammaglobulinémie polyclonale et anémie. Les anticorps anti-nucléaires sont présents dans 90% des cas. Il s'agit d'anticorps anti-centromères au cours des sclérodermies systémiques limitées et d'anticorps anti-Scl70 dans les formes diffuses.

Tableau 7 : critères diagnostiques de la sclérodermie systémique (ARA) [69]

<p>Sclérodermie systémique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère majeur : sclérodermie proximale - Critères mineurs : <ul style="list-style-type: none"> 1-Sclérodactylie 2-Cicatrice déprimée ou ulcération d'un doigt 3-Fibrose pulmonaire des bases
<p>Diagnostic si présence d'un critère majeur ou de deux critères mineurs</p>

3. Polyarthrite Rhumatoïde [70-72]

La PR survient dans 75 à 80% des cas chez la femme. Elle peut débuter à tout âge mais en moyenne vers 50 ans. La prévalence serait de 0,5 pour 100 femmes et de 0,1 pour 100 hommes.

Le signe clinique principal est l'existence d'une polyarthrite inflammatoire, bilatérale et symétrique qui peut être déformante, érosive et destructrice. Les manifestations extra articulaires s'observent surtout dans les polyarthrites érosives et séropositives. Les manifestations dermatologiques associent nodosités sous cutanées constituées de plusieurs nodules rhumatoïdes, et lésions secondaires à une vascularite rhumatoïde (micro-infarctus digitaux, ulcères cutanés, livedo réticulaire, troubles trophiques d'intensité variable). La vascularite rhumatoïde peut se compliquer par ailleurs de neuropathies périphériques, d'infarctus viscéraux. Des adénopathies sont présentes dans 30% des cas. Une splénomégalie existe dans 5% des cas. Les manifestations pulmonaires associent pleurésie rhumatoïde, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse plus rare. La péricardite rhumatoïde est rare. L'HTAP sans fibrose est exceptionnelle. Il n'y a pas d'atteinte rénale en dehors des cas d'amylose secondaire.

Plusieurs critères existent, dont les critères révisés de l'ACR de 1987 [70] (tableau 8)

Les signes biologiques généraux comprennent un syndrome inflammatoire (élévation VS, PCR, anémie inflammatoire) et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Les facteurs rhumatoïdes sont présents dans 60 à 80% des cas selon la technique utilisée. Les anticorps anti-nucléaires sont présents dans 15 à 40 % des cas à des titres en général bas. Des anti-antigènes nucléaires RA33 sont présents dans 30% des PR. Des anti-cardiolipines sont rares. Des anti-SSA, anti-SSB peuvent être positifs. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont fréquemment détectés, de type périnucléaire. Enfin, plus

récemment a été mis en évidence un auto-anticorps hautement spécifique de la PR : l'anti-peptide citrique citrulliné. Sa spécificité atteint 90%.

Tableau 8 : Critères diagnostiques de Polyarthrite Rhumatoïde (ACR 1987)

Polyarthrite rhumatoïde
Raideur articulaire matinale
Arthrite d'au moins 3 articulations
Arthrite de la main (sauf interphalangienne distale)
Arthrite symétrique
Nodules rhumatoïdes
Facteur rhumatoïde
Signes radiologiques
Diagnostic si au moins 4 critères

4. Polymyosite et Dermatomyosite [73-75]

La PM/DM touche deux femmes pour un homme. La dermatomyosite peut débuter dans l'enfance.

Cliniquement le déficit moteur touche la musculature striée de façon bilatérale et symétrique et prédomine sur les ceintures et les muscles cervicaux. La survenue d'une atteinte cutanée caractérise la dermatomyosite. Il s'agit d'un érythro-œdème photosensible prédominant dans les zones découvertes. L'érythème orbitaire liliacé est hautement spécifique. Il peut exister des lésions papuleuses érythémateuses ou violacées de la face dorsale des articulations interphalangiennes et métacarpo-phalangiennes. Un érythème péri-unguéal sensible à la pression est évocateur du diagnostic. D'autres lésions cutanées peuvent se voir : lésions cutanées de vascularite surtout chez l'enfant, calcifications sous cutanées. Le phénomène de Raynaud est présent dans 10 à 15% des cas. Les troubles oesopharyngés sont présents dans 25 à 30% des cas et se traduisent par une dysphonie, une dysphagie, des troubles de la déglutition. Des oligoarthrites sont présentent dans 15 à 30% des cas. Les atteintes cardiaques sont diverses :

troubles du rythme ou de la conduction, myocardite, péricardite, valvulopathie. Les manifestations pulmonaires associent pneumopathie de déglutition (10 à 20% des cas) et pneumopathie interstitielle diffuse (plus fréquente en cas de syndrome des antisynthétases). Les atteintes rénales sont rares (moins de 1% des cas).

Plusieurs critères diagnostiques existent avec une sensibilité de 94,1 à 98,9% et une spécificité de 90,3 à 95,2% notamment les critères de Bohan et Peter (tableau 9).

Biologiquement la VS est élevée, les enzymes musculaires sont augmentés (CPK, LDH, aldolase). Les facteurs rhumatoïdes sont positifs dans 20% des cas. Les anticorps anti-nucléaires peuvent être des anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-PM-Scl. Des anticorps anticytoplasmiques sont présents : les anti-JO1, anti-PL7 constituent le syndrome des antisynthétases et sont présents dans 10 à 30% des polymyosites, les anti-SRP sont notés dans 5% des myosites associées à une myocardite et sont de mauvais pronostic. Enfin les anticorps anti-Mi1 et anti-Mi2 sont plus spécifiques de la dermatomyosite. Il s'agit d'anticorps anti-nucléaires dirigés contre une protéine de 220 kD du complexe nucléaire.

Tableau 9 : Critères diagnostiques de PM/DM (Bohan et Peter) [73]

Polymyosite / Dermatomyosite
Déficit musculaire bilatéral et symétrique des ceintures
Elévation des CPK
Syndrome myogène à l'électromyogramme
Biopsie musculaire caractéristique
Signes cutanés caractéristiques
Diagnostic de polymyosite si 3 des 4 premiers critères, dermatomyosite si atteinte cutanée en plus

5. Syndrome de Gougerot-Sjögren [76-78]

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie inflammatoire chronique lymphoproliférative responsable d'un syndrome sec par infiltration des glandes salivaires et lacrymales accompagné de manifestations auto-immunes cliniques et biologiques. Le SGS est

par définition primitif lorsque la xérostomie et la xérophtalmie ne sont pas associées à une maladie systémique clairement définie. Il est secondaire lorsqu'il est associé à une maladie systémique définie, souvent la polyarthrite rhumatoïde.

La maladie à une fréquence comprise entre 0,1 et 0,4% de la population. La prédominance féminine est de 75%, le sex-ratio de 9/1.

Le tableau clinique associe un syndrome sec (xérophtalmie et xérostomie) et des signes associés divers. Les manifestations rhumatologiques associent arthralgies, rarement arthrites, myalgies sans anomalies des enzymes musculaires. Les atteintes respiratoires comprennent fibrose pulmonaire, prolifération lymphocytaire pulmonaire (pneumopathie interstitielle, lymphome pulmonaire), plus rarement pleurésies, HTAP. L'atteinte glomérulaire rénale est exceptionnelle, en revanche, une tubulopathie est fréquente. L'atteinte neurologique associe des déficits focalisés récidivants, des méningoencéphalites, des atteintes médullaires, des neuropathies périphériques. Le syndrome de Raynaud s'observe chez un tiers des malades, un purpura est observé dans 6 à 30% des cas. L'évolution vers un lymphome est possible.

Biologiquement il existe un syndrome inflammatoire, une hypergammaglobulinémie polyclonale parfois à des taux très élevés. Une cryoglobulinémie est observée dans 20% des cas. Les caractéristiques sérologiques comprennent des facteurs rhumatoïdes dans 50% des cas, des anticorps anti-nucléaires dans 50% des cas. Les anti-DNA natifs, les anti-Sm ne sont pas retrouvés, les anti-RNP sont exceptionnellement présents à des taux très faibles. Les anticorps anti-SSA et anti-SSB souvent présents offrent une relative bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic.

Des critères diagnostiques internationaux ont été l'objet d'un consensus en 2002 [79].

6. Syndrome de Chevauchement

Par définition, ils répondent à au moins deux maladies différenciées par leur critères. Les plus fréquents associent LES/SSc, SSc/PM/DM, LES/PR, LES/SGS.

7. Connectivites indifférenciées [80-83]

La première description de connectivite indifférenciée, date de 1980 par Leroy et al. [84] qui ont défini sous le terme de connectivite indifférenciée, la phase initiale des connectivites qui ne sont pas encore classable dans une entité définie. Par définition, le qualificatif « indifférencié » sous-entend une opposition avec les formes caractérisées répondant à des critères reconnus et validés de classification. Elle est définie de manière négative. Les critères d'exclusions sont la présence d'un nombre suffisant de signes pour porter le diagnostic de PR, LES, SSc, PM/DM, connectivite mixte, syndrome des anticorps antiphospholipides, cryoglobulinémie mixte, maladie de Behçet, spondylarthrite ankylosante.

Les manifestations clinico-biologiques principales des connectivites indifférenciées sont les arthrites, arthralgies, syndrome de Raynaud, xérostomie, xérophtalmie et leucopénie.

Il peut s'agir d'un état transitoire, l'évolution se faisant vers une connectivite différenciée, ou définitif. Mosca et al. [80] ont proposé de fixer une limite dans le temps : en deçà de 3 ans la connectivite indifférenciée est dite précoce. Au-delà, l'évolution vers une connectivite différenciée est plus rare. Plusieurs classifications ont été proposées (tableaux 10 et 11).

Le statut de connectivite indifférenciée est fréquent. Environ 25 % des patients [85] atteints de connectivite ne répondent pas aux critères diagnostiques d'une connectivite différenciée.

Environ 30% des patients classés en connectivites indifférenciées évoluent vers une connectivite définie. Quatre vingt pourcent de ces patients sont étiquetés LES. La durée médiane entre le diagnostic initial de connectivite indifférencié et l'évolution vers une connectivite différenciée est de 6 ans. Certains symptômes présents sont corrélés avec l'évolution en une connectivite différenciée [80]. La sclérodactylie et l'atteinte oesophagienne sont en faveur de l'évolution vers une SSc, une xérostomie et des anticorps de type SSA prédisposent à l'évolution vers un syndrome de Sjögren, un état fébrile et des anti-DNA natif sont associés à l'évolution vers un LES. Les connectivites indifférenciées dont le diagnostic

perdure dans le temps sont caractérisées par une absence d'atteinte d'organe majeure et un profil d'anticorps simplifié avec présence d'un auto-anticorps isolé dans 80% des cas.

Tableau 10 : Critères diagnostiques de connectivite indifférenciée (Danieli et al.)

Critères Cliniques	Critères sérologiques
Myosite	AAN
Arthralgies, arthrites	Anti-DNA natif
Raynaud	Anti-ENA
Phlébites superficielles ou profondes	Facteurs rhumatoïdes
Pleurésie, péricardite ou péritonite	ANCA
Myocardite, endocardite	Anti-cardiolipine, ACC
Erosion ou aphtes buccaux	VDRL faussement positif
Vespertilio, lupus discoïde, rash héliotrope	
Photosensibilité	
Sclérodactylie	
Purpura	
Erythème noueux	
Télangiectasies	
Calcifications sous cutanées	
Alopécie	
Livedo réticulaire	
Xérostomie	
Xérophtalmie	
Hypertrophie parotidienne récurrente	
Dysmotilité oesophagienne	
Mononévrite	
Psychose, épilepsie	
Accident ischémique cérébral	
Pneumopathie interstitielle	
Anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombopénie	
Avortements à répétition	

Diagnostic si 2 critères cliniques ou 1 critère clinique et 1 critère sérologique présents depuis au moins 24 mois
Critères d'exclusion : présence d'un nombre suffisant de signes pour le diagnostic de PR, LES, SSc, SGS, PM/DM, MCTD, SaPL, cryoglobulinémie mixte, maladie de Behçet, spondylarthropathie, vascularite.

Tableau 11 : Critères diagnostiques de connectivité indifférenciée (Mosca et al.)

Signes et symptômes évocateurs de connectivité, mais ne permettant pas d'aboutir à un diagnostic de connectivité définie par un système de critères (LES, MCTD, SSc, PM/DM, PR, SGS)
Et présence à deux reprises d'anticorps antinucléaires

II. La connectivité mixte une entité clinique et biologique particulière

Après la publication initiale de Sharp [1], deux points de vue différents ont émergé. Pour certains auteurs, la connectivité mixte ne constitue pas une entité particulière. Ces auteurs préfèrent parler de connectivité indifférenciée, de syndrome de chevauchement entre deux connectivités différenciées (par exemple LES/SSc...), ou de forme particulière et transitoire d'une connectivité différenciée. En revanche pour d'autres équipes, il existe des arguments pour affirmer l'existence d'un tableau clinique et biologique particulier au sein des connectivités indifférenciées ou des syndromes de chevauchement.

1. Historique de la controverse

Le suivi de la cohorte initiale de Sharp a remis en doute les principales spécificités soulignées dans le travail initial. Nimelstein et al. [36] ont suivi 22 des 25 patients initiaux.

Après plusieurs années d'évolution, il est constaté un taux de mortalité élevé avec 8 patients décédés. Une autre étude [35] montre même un taux de mortalité dans la connectivité mixte supérieur au LES. Le tableau clinique se modifie. Les signes inflammatoires rhumatologiques tendent à diminuer et l'évolution se fait vers un tableau de sclérodémie.

Enfin, le suivi sérologique révèle que certains patients ayant un tableau clinique de connectivité mixte tel que décrit au départ n'ont plus d'anticorps anti-RNP, alors que d'autres gardant un titre élevé d'anticorps anti-RNP n'ont plus un tableau clinique de connectivité mixte. Le pronostic, le tableau clinique, la spécificité sérologique sont remis en cause, à l'origine de la controverse.

2. Résultats des études longitudinales de suivi

a. Entité particulière ou forme de connectivite différenciée

Le problème est d'affirmer l'existence de la connectivite mixte en tant qu'entité clinique distincte des autres connectivites différenciées ou en tant que forme transitoire d'une connectivite différenciée. Plusieurs études longitudinales ont essayé de résoudre ce problème. Les résultats ont été contradictoires, notamment en raison de critères d'inclusion différents et de durées de suivi différentes.

L'étude prospective de Gendi et al. [35] inclut 39 patients diagnostiqués selon les critères de Sharp et suivis pendant 10 ans. Au terme du suivi, la durée moyenne d'évolution de la maladie est supérieure à 20 ans. L'évolution se fait vers une connectivite différenciée dans 64% des cas (11 SSc, 10 LES, 2 PR et 2 chevauchement).

L'étude de Van den Hoogen et al.[48] inclut 46 patients ayant des anticorps anti-(U1)-RNP. La durée moyenne du suivi est de 7 ans, avec une durée moyenne d'évolution de la maladie de 17 ans. Au début de l'étude, 10 patients sont diagnostiqués LES, 2 patients PR, 1 patients SSc, 33 patients connectivite mixte. Sur ces 33 patients, au terme du suivi, 5 évoluent vers un LES, 7 vers une SSc, 3 vers une PR et 3 vers un chevauchement. Dans cette étude aucun des 3 principaux critères diagnostiques n'est utilisé pour poser le diagnostic de connectivite mixte. Les 3 patients évoluant vers un syndrome de chevauchement (LES/SSc ou PR/SSc) n'ont aucun auto-anticorps spécifique de la SSc comme les anti-Scl70 ou les anti-centromères et peuvent continuer à être classé connectivite mixte. Au total, plus de 55% des 33 patients continuent à remplir les critères de connectivite mixte au terme de l'étude. Enfin, la durée moyenne d'évolution de la maladie des patients reclassés est de 2 ans alors que celle des patients toujours classés en connectivite mixte est de 12 ans traduisant une bonne stabilité clinique.

L'étude de Burdt et al. [9] inclut 47 patients diagnostiqués connectivite mixte selon les critères de Kasukawa et ayant des anticorps anti-(U)-RNP positifs. La durée moyenne de suivi est de 15 ans. Au terme de l'étude, aucun patient n'évolue vers une connectivite différenciée. Au total, l'étude la plus récente et ayant la durée de suivi la plus longue suggère une bonne stabilité du diagnostic de connectivite mixte. Ceci est en faveur de l'existence de la connectivite mixte en tant qu'entité distincte des autres connectivites différenciées.

b. Entité ou forme de connectivite indifférenciée

La connectivite mixte a un tableau clinique associant des signes de plusieurs connectivites différenciées. Il est donc intéressant d'essayer de comparer le tableau clinique des patients souffrant de connectivite mixte des patients souffrant de connectivite indifférenciée.

Deux études prospectives [86, 87] ont suivi l'évolution clinique de patients souffrant de connectivite indifférenciée. Le tableau suivant permet de comparer l'évolution clinique à celle observée dans la cohorte de Burdt et al. [9] à 5 ans (tableau 12).

Les différences en terme d'atteinte pulmonaire et oesophagienne sont difficilement interprétable, leur recherche ayant été systématique dans le groupe connectivite mixte et uniquement lorsqu'il y avait des symptômes dans le groupe connectivite indifférenciée. En revanche, il semble apparaître des différences en terme d'atteinte rénale, d'atteinte musculaire, d'atteinte des séreuses et de fréquence des arthrites et du syndrome de Raynaud. Au total le tableau observé dans la connectivite mixte semble plus évolué et sévère.

Ceci suggère un tableau clinique différent entre la connectivite mixte et les connectivites indifférenciées. De plus, sur le plan conceptuel, les patients porteurs de connectivites mixtes répondent en général à une ou plusieurs classifications de connectivites, par opposition aux connectivites indifférenciées.

Tableau 12 : comparaison des tableaux cliniques à 5 ans connectivite mixte/connectivite indifférenciée

Suivi à 5 ans	Burdet et al. [9] N=47	Danieli et al. [86] N=165	Bodolay et al.[87] N=665
Raynaud	96 %	52 %	77 %
Arthralgies/arthrites	96 %	45 %	64 %
Mains gonflées	66 %	Non renseigné	Non renseigné
Dysmotilité oesophagienne	66 % (tous les patients testés)	7 % (patients symptomatiques testés)	Non renseigné
Diminution DLCO	60 % (tous les patients testés)	8% (patients symptomatiques testés)	Non renseigné
Atteinte séreuse	43%	6%	15%
Myosite	51%	0%	0,5%
HTAP	22% (tous les patients testés)	0% (patients symptomatiques testés)	Non renseigné
Peau sclérodermiforme	19%	5%	Non renseigné
Atteinte neurologique	17%	9%	15%
Atteinte rénale	11%	0%	0%

3. Réponse immunologique spécifique dans la connectivite mixte

a. Anticorps communs à d'autres connectivites

Le sérum de patients ayant un tableau de connectivite mixte contient parfois des anticorps présents dans d'autres connectivites différenciées. Les anti-DNA natifs et anti-Sm sont rarement présents (respectivement dans 16 et 3% des cas). Les anti-SSA et anti-SSB sont présents dans respectivement 32,7 et 3,6% des cas [88]. Les anti-fibrilline 1 parfois présents dans les sclérodermies systémiques diffuses sont trouvés chez 30 % des patients souffrant de connectivite mixte [89]. Les anti-Scl70 sont rarement positifs et traduisent un chevauchement avec une sclérodermie. Enfin, des anticorps anti-cardiolipine sont fréquemment retrouvés

dans la connectivite mixte, mais ils sont indépendants des bêta-2-glycoprotéines 1 et de ce fait peu associés à des syndromes des antiphospholipides [90].

b. Anticorps anti-RNP

- Taux et sensibilité des anticorps anti-RNP

Dans la connectivite mixte, le taux d'anticorps anti-(U1)-RNP est élevé comparativement aux autres connectivites notamment le LES [32, 40]. Dans l'étude de Frandsen et al. [49], 151 patients ayant des anticorps anti-(U1)-RNP sont inclus. La durée moyenne de suivi est de 7,1 ans. Initialement, 26% des patients sont diagnostiqués connectivite mixte (n=39). Au terme du suivi, 64% des patients (n=97) sont diagnostiqués connectivite mixte. Ceci est en faveur d'un lien entre la connectivite mixte et la positivité des anti-(U1)-RNP. Il faut pondérer ce résultat par une durée moyenne d'évolution de la maladie inférieure à 2 ans dans 73% des cas.

- Anticorps anti-RNP et connectivites différenciées

Les anticorps anti-RNP peuvent être présents dans d'autres connectivites notamment le lupus érythémateux systémique (30% des cas) [91, 92], la sclérodermie (8 à 31% des cas) [93, 94], la polyarthrite rhumatoïde (8 à 10%) [93, 94] et dans moins de 20% des syndromes de Gougerot-Sjögren. Ces anticorps anti-RNP peuvent être dirigés contre d'autres antigènes du complexe (U1)-RNP. Cependant, certains anticorps anti-RNP ont le même profil tels que les anti-(U1)-RNP-70kd, A ou C et parfois les anti-(U1)-RNA qui peuvent être trouvés dans les connectivites différenciées comme le LES, la PR, la SSc. Dans une étude de suivi sur une période de 5 ans, sur 151 patients anti-(U1)-RNP positifs, 18 vont développer un LES et 12 une SSc [49].

- Particularité des isotypes d'anticorps

Des études plus précises des isotypes des autoanticorps présents au cours des connectivites permettent de différencier la réponse immunitaire dans la connectivite mixte. Dans le LES,

les anti-(U1)-RNP sont de type IgG et IgM alors qu'ils ne sont que de type IgG dans la connectivite mixte [95]. Les anticorps anti-protéines B1/B2 du système Smith sont d'isotype IgM dans la connectivite mixte. Un changement de classe des IgM au profit des IgG se manifeste par des symptômes plus évocateurs de lupus chez les patients initialement diagnostiqués comme connectivite mixte. Ceci souligne l'importance des isotypes d'auto-anticorps dans l'expression clinique de la maladie.

- Particularité des épitopes

Certains anticorps anti-RNP dans la connectivite mixte sont dirigés contre des épitopes particuliers, différents du LES notamment contre la protéine A associée au (U1)-RNP, et contre la protéine A2 associée au hnRNP (Figure 2). L'épitope cible des anticorps anti-hnRNP-A2 du LES et de la PR est localisé dans le deuxième domaine du RNA *binding domains*, alors que dans la connectivite mixte l'épitope est plus large comprenant les deux RNA *bindings domains* [96]. L'épitope majeur sur l'antigène hnRNPA2, cible des anti-hnRNP-A2 est donc différent dans la connectivite mixte, le LES et la PR [41].

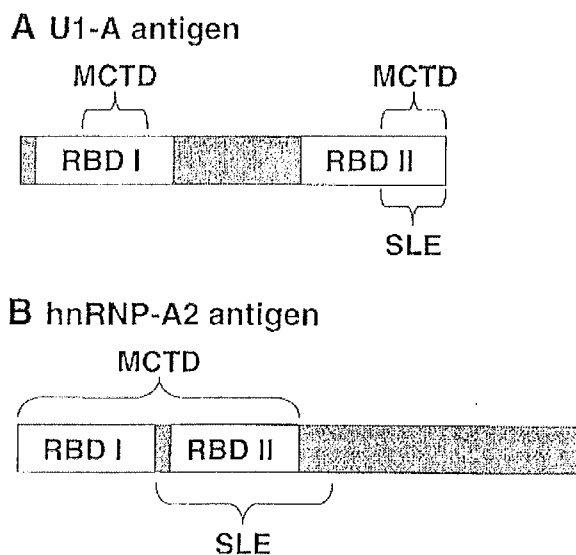


Figure 2 : différence de reconnaissance antigénique entre la connectivite mixte et le LES

4. Apports de la génétique

a. HLA et connectivite

Les études génétiques ont permis de souligner les particularités génétiques de chaque connectivite. Le LES est plus particulièrement associé avec l'HLA DR2 et l'HLA DR3 [97]. La SSc est associée à l'HLA DR5 [98], la PM/DM avec l'HLA DR3 [99], la polyarthrite rhumatoïde avec l'HLA DR4 [100].

b. HLA et connectivite mixte

Dans la connectivite mixte il a été montré une prédominance de l'HLADR4 [35, 101, 102]. Gendi et al. [35] soulignent que l'HLA DR5 est plus souvent associé aux patients ayant un tableau initial de connectivite mixte et évoluant vers une SSc. Les patients ayant un tableau de connectivite mixte sans modification au cours du temps sont plutôt HLADR4. Enfin ce même auteur souligne l'association entre fibrose pulmonaire chez les patients souffrant de connectivite mixte et l'HLA DR3.

Dans le LES, la présence d'anti-Sm et d'anti-(U1)-RNP est associée à l'HLA DR4. Les anti-SSA et SSB sont associés à l'HLA DR3. Dans la connectivite mixte il est rapporté une association étroite entre le développement d'anti-(U1)-RNP-70kD et la présence de HLADR4 et DR2, chez 85% des patients [2, 101, 103]. De même il a été démontré que 95% des patients porteurs d'anticorps anti-(U1)-RNP et anti-(U1)-RNA possèdent un HLA DR4 ou DR2 [103]. 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 de maladie particulière.

5. Conclusion

La réponse immunitaire dirigée contre les constituants du *spliceosome* n'est pas le fait exclusif de la connectivite mixte puisqu'elle se retrouve aussi dans le LES, la PR. Toutefois, à

chaque connectivite correspond une réponse immune et un profil sérologique relativement distincts [37] :

Auto-anticorps dirigés contre les (U1)-RNP-70kD, A et C et contre un épitope spécifique de la hnRNP-A2 dans la connectivite mixte

Auto-anticorps dirigés contre le système Sm et contre un autre épitope de la hnRNP-A2 dans le LES

Auto-anticorps dirigés contre les hnRNPs dans la PR.

La réponse immunitaire particulière peut être en partie liée à des différences dans le CMH, avec un HLA spécifique différent de ceux retrouvés dans les autres connectivites.

III. Aspect immunopathogéniques

Dans les maladies autoimmunes, de nombreux autoanticorps précèdent de plusieurs années le début clinique de la maladie. Le suivi de patients atteints de LES montre que les anti-DNA natifs et les anti-RNP font exception puisqu'ils se développent dans l'année du diagnostic clinique [104, 105]. Ceci suggère un rôle important de l'immunité anti-RNP dans la connectivite mixte.

1. 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 des modèles animaux [106]. Des anticorps spécifiques des formes modifiées des protéines sont retrouvés et sont différents

des anticorps dirigés contre les formes natives [107]. Les anticorps dirigés contre les formes modifiées des antigènes (U1)-RNP-70kD apparaissent en premier et sont suivis d'anticorps dirigés contre les formes natives [108]. 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. Ces conditions dans la connectivite mixte pourraient comprendre un défaut d'élimination des antigènes modifiés [109], une tolérance insuffisante des lymphocytes B et T aux antigènes modifiés [110] et enfin les effets immunostimulateurs conférés aux protéines par leurs RNA [111].

2. Extension antigénique

Après l'apparition d'un premier complexe antigène/auto-anticorps, la réponse immunitaire se diversifie selon un principe d'extension antigénique. D'autres auto-antigènes structurellement proches et présents sur la même macromolécule deviennent la cible d'auto-anticorps [112, 113]. Ainsi en étudiant l'ordre d'apparition des auto-anticorps dans la connectivite mixte il est constaté que les anti-(U1)-RNP70kD apparaissent en premier, suivi des anti-(U1)-RNP-SmB. Après extension antigénique apparaissent les anti-(U1)-RNP-A, C et SmD [113].

3. Développement de la réponse immunitaire

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

a. 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 [114]. Des modèles murins montrent que le transfert de lymphocytes T réactifs aux snRNP suffit à induire l'apparition d'anticorps anti-RNP [115]. Chez l'homme,

des lymphocytes T réactifs aux snRNP-70kD, B et D ont été retrouvés parallèlement à la présence d'anticorps anti-RNP. Ces lymphocytes T présentent un phénotype *helper* (CD4+, CD3+, exprimant les TCR α/β de surface) et produisent des cytokines jouant un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire B [114].

Il est à noter que l'expression clinique de la connectivite mixte et les anti-(U1)-RNP-70kD sont liés au HLA-DR4 [103, 116]. La réponse T anti-(U1)-RNP est également liée au HLADR4 [117]. Ceci suggère qu'une étape cruciale dans le développement de la réponse autoimmune anti-RNP se situe au niveau des lymphocytes T.

b. Rôle des lymphocytes B

Après présentation des antigènes par les lymphocytes T, les lymphocytes B activés sécrètent des IgG spécifiques des auto-antigènes conduisant à la réponse immunitaire. Les lymphocytes B continuent à être activés tant qu'ils sont au contact des auto-antigènes et sous l'action des lymphocytes T. Dans certains cas, les auto-anticorps produits, en association aux lymphocytes T activés sont capables d'engendrer des lésions tissulaires et l'expression clinique d'une connectivite. 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 [118].

c. 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. [119] 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 réaction impliquant le TLR 9. Dans les suites, Hoffmann et al. [120] 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. Pour démontrer l'intérêt direct de cette voie d'activation, chez des souris mutantes porteuse d'un lupus, la voie de signalisation TLR 7 a été bloquée, permettant une amélioration clinique. Ceci suggère une participation de l'immunité innée dans le développement de la réaction auto-immune dans les connectivites.

d. Rôle d'agents viraux pathogènes

Le rôle d'agents viraux est suggéré dans la pathogénèse de la connectivite mixte en raison d'une homologie de séquence entre les peptides du *spliceosome* et certains peptides viraux [121]. Ainsi certaines infections virales peuvent induire des anticorps ayant une réactivité croisée avec des composants des (U1)-RNP, notamment le virus d'Epstein-Barr avec les (U1)-RNP-SmB, le cytomégalovirus avec les (U1)-RNP-70kD [122, 123]. Ces anticorps disparaissent lorsque l'épisode viral est terminé mais pourraient jouer à distance un rôle dans le développement d'une autoimmunité anti-RNP. Des patients ayant un antécédent d'infection à EBV, pourrait avoir un certain degré d'hyperréactivité des lymphocytes B vis-à-vis des antigènes viraux. En raison de la réaction croisée, ces patients ayant déjà une réponse anti-RNP pourrait développer une réponse anti-SmB. Sur la base d'un terrain génétique prédisposant, associé à un complexe majeur d'histocompatibilité prédisposant, les réactions croisées virales et complexe snRNP mèneraient à une diversification de l'atteinte clinique initiale par diversifications des anticorps pathogènes produits. Le rôle des facteurs environnementaux dans l'immunopathogénie de la connectivite mixte est complexe. Ces

facteurs pourraient prendre part à la diversité de la réponse immunitaire dans les connectivites.

4. Conclusion : modèle immunopathogénique [120]

Au départ, un facteur déclenchant (infection virale, exposition aux UV...) engendre de grandes quantités de matériel apoptotique, 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-autoanticorps, et une présentation des antigènes via les cellules dendritiques et les lymphocytes B eux-mêmes. 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 sécrètent des auto-anticorps fixant le complément responsables des lésions tissulaires avec production de matériel apoptotique ce qui entretient la réaction auto-immune.

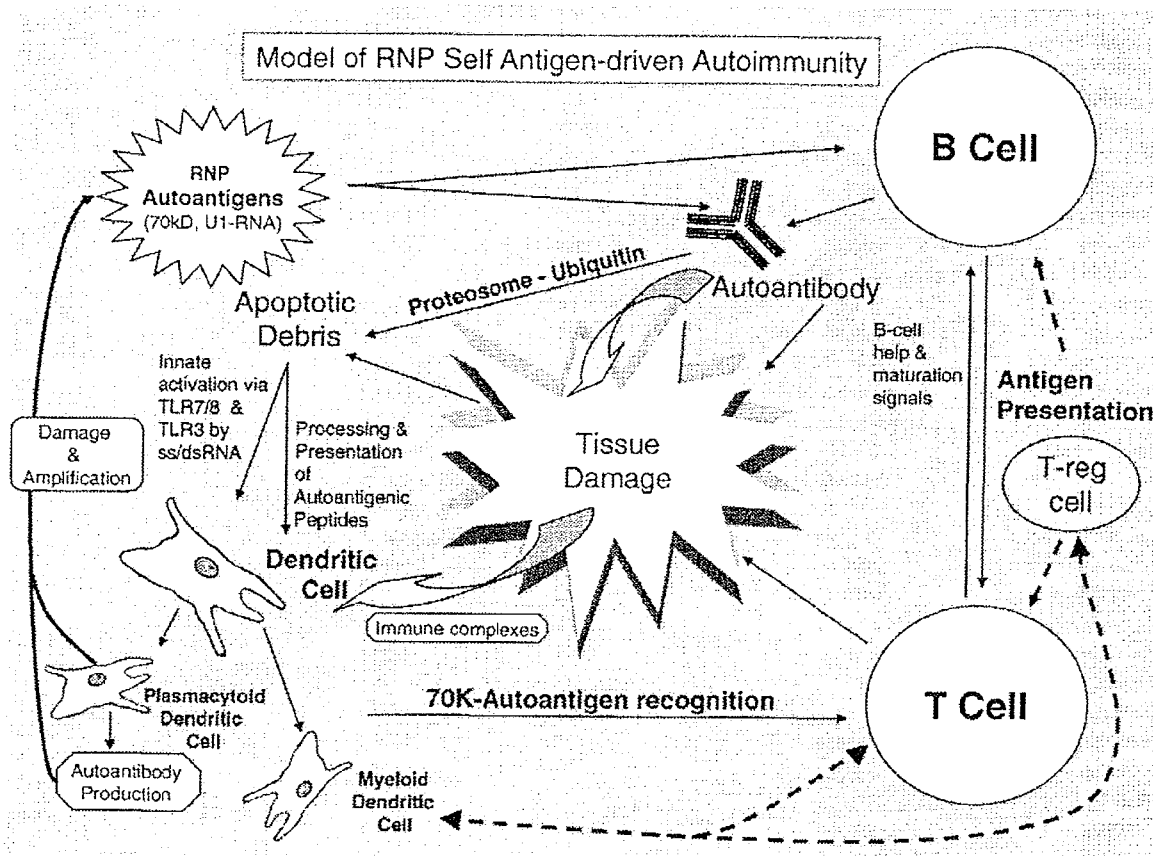


Figure 3 : Modèle immunopathogénique dans l'auto-immunité anti-RNP d'après Hoffman et al.[120]

IV. Conclusion

Depuis sa description initiale le tableau clinique et biologique de la connectivite mixte a nettement évolué. Le taux élevé d'anticorps anti-RNP est l'élément le plus visible de la réponse immunitaire particulière. Celle-ci est en réalité beaucoup plus complexe qu'une simple différence de titre d'anticorps, et associe notamment des facteurs environnementaux et génétiques. L'association d'un tableau clinique particulier et d'une réponse immunitaire particulière suggère l'existence d'une entité clinique distincte au sein des connectivites, notamment des syndromes de chevauchement.

V. Intérêt pratique d'une nouvelle entité

La reconnaissance de la connectivite mixte comme une entité particulière permet de classer plus de patients souffrant de symptômes variés. Cela permet par exemple de mieux classer des patients qui développeraient des signes communs à plus de deux connectivites. Lorsque les

critères diagnostiques sont présents, parler de connectivite mixte est plus simple que de parler par exemple d'un chevauchement PR/LES/PM. Pour le patient ne pas pouvoir mettre un nom sur sa maladie est un handicap et source de doute et de confusion. L'intérêt direct pour le patient est une meilleure compréhension de sa maladie et une meilleure adhérence au traitement. L'intérêt pour le clinicien est d'avoir une idée plus précise de l'évolution possible de la maladie et de pouvoir adapter au mieux le suivi du patient.

VI. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose principalement avec les associations d'autres connectivites définies. La présence de l'anticorps anti-RNP à des taux élevés, associé à l'utilisation des critères diagnostiques établis, doit permettre de poser le diagnostic de connectivite mixte. Le diagnostic de syndrome de chevauchement entre 2 ou plus connectivites ne peut être retenu qu'en l'absence des critères diagnostiques de la connectivite mixte. Cliniquement et biologiquement l'association lupus et polyarthrite ainsi que l'association lupus et syndrome de Gougerot-Sjögren ne posent pas de réelles difficultés diagnostiques différentielles. Ce sont les associations lupus et sclérodermie d'une part et sclérodermie et dermatomyosite d'autre part qui se rapprochent le plus cliniquement de la connectivite mixte. La recherche d'anticorps anti-JO1 et anti-PM/Scl permet d'identifier avec plus de sécurité certaines formes de chevauchement.

Le diagnostic différentiel peut parfois se poser avec une connectivite différenciée lorsque les critères diagnostiques de la connectivite mixte et d'une connectivite différenciée sont remplis. Dans ce cas, le profil sérologique doit être pris en compte en utilisant la spécificité des différents auto-anticorps présents. Le taux élevé des anti-RNP dans la connectivite mixte peut dans ce cas encore aider au diagnostic. Les techniques immunologiques récentes (ELISA) permettent si besoin est de mieux préciser la nature des autoanticorps anti-(U1)-RNP, et de déterminer le profil immunologique exact du patient.

4^{ème} partie :
DISCUSSION DES CAS

I. Diagnostic

Il est porté sur un faisceau d'arguments, épidémiologiques, cliniques, biologiques et sur l'évolution.

1. Epidémiologie

Les trois cas sont de sexe féminin, avec un âge au diagnostic de 21, 35 et 18 ans. Cela correspond aux données épidémiologiques de la connectivite mixte où il est noté une prépondérance féminine et un diagnostic lors de la deuxième ou troisième décade.

2. Mode de révélation

Dans le premier cas, les symptômes initiaux sont les arthralgies, elles débutent à l'âge de 12 ans et sont associées à une positivité des AAN avec un diagnostic de LES. Le phénomène de Raynaud apparaît 5 ans plus tard et l'ulcération pulpaire 9 ans après l'apparition des arthralgies. Le début de la maladie est donc séquentiel dans ce cas avec d'abord des signes de LES, puis un Raynaud, puis des signes de SSc.

Dans le deuxième cas, les symptômes ont débuté par un syndrome de Raynaud, initialement isolé avec une capillaroscopie normale. L'intervalle entre l'apparition du syndrome de Raynaud et les arthralgies est de 7 ans. Des symptômes de SSc (aspect boudiné des doigts et dysphagie) apparaissent 1 an après le début des arthralgies. La maladie se déclare donc brutalement après une période de syndrome de Raynaud isolé.

Le syndrome de Raynaud peut précéder de plusieurs années l'expression complète de la maladie. Il est recommandé de réaliser une capillaroscopie systématique même devant un syndrome de Raynaud isolé pour distinguer les formes primitives et secondaires. L'étude menée par Grassi et al. [124] a montré sur une large population (761 patients) atteints de syndrome de Raynaud, que 50% avaient un tableau clinique et un aspect capillaroscopique laissant présager une évolution vers une sclérodermie, et 16% vers une autre connectivite.

Dans le troisième cas, la syndrome de Raynaud précède seulement d'un an l'apparition d'un tableau clinique bruyant évoquant l'entrée dans un LES (vespertilio, érythème péri-unguéal et érythème interarticulaire sur le dos de mains). Cette patiente a un antécédent de lupus subaigu chez son père ce qui témoigne d'un terrain génétique dysimmunitaire. Un an après le diagnostic de LES des signes de PM/DM se déclarent. Le début est donc brutal, avec des signes cardinaux de plusieurs connectivites.

3. Immunologie

Les anticorps anti-RNP sont positifs dans les 3 cas, condition sine qua non pour porter le diagnostic de connectivite mixte. La titration n'est pas réalisée dans le premier cas. Dans les autres cas la recherche des anti-RNP est réalisée en ELISA permettant un dosage quantitatif, avec des valeurs observées élevées.

Chez les trois patientes les AAN sont positifs à des taux élevés ($> 1/1280$) et variables dans le temps selon l'évolution de la maladie. La nature des AAN est différente dans les trois cas, avec un profil d'anticorps parfois corrélé à une expression clinique particulière. Dans le cas n°1, il est observé à 1 an de suivi l'apparition d'anti-centromères, associée à un tableau clinique plus proche de la SSc. Dans le cas n°2, il est observé un profil immunologique plus proche du LES avec des anticorps anti-Sm, anti-DNA natifs, anti-cardiolipine, et pANCA à des taux faibles. Cliniquement le tableau clinique est mixte (atteinte articulaire, musculaire, oesophagienne, nodules rhumatoïdes) et le profil immunologique de LES ne semble pas corrélé à une clinique de LES. Dans le cas n°3, il existe des anticorps anti-histone et anti-cardiolipine, avec un tableau clinique plus proche du LES et de la PM/DM. Les deux patients ayant une atteinte musculaire n'ont pas d'anti-SSA, anti-SSB, anti-JO1, anti-PL7.

Le bilan immun de ces patientes n'est pas stable au cours du temps. En terme quantitatif, le taux des anticorps est variable avec une ascension des AAN, et des anti-RNP lors des poussées évolutives de la maladie. Il est intéressant, de contrôler le bilan immunologique

lorsque apparaissent de nouveaux symptômes. En terme qualitatif, la nature des auto-anticorps est variable au cours du temps. Dans le cas n°1, le facteur rhumatoïde présent initialement n'est plus retrouvé au court de l'évolution, alors que des anti-centromères apparaissent pouvant traduire le début d'un virage évolutif vers une sclérodermie.

4. Critères diagnostiques

La durée de suivi des patientes est de 1 an, 9ans, et de 3 ans, avec une durée d'évolution de la maladie de 9 ans, 13 ans, 4 ans au terme du suivi.

Cliniquement il existe dans les 3 cas des symptômes de plusieurs connectivites. Dans le cas n°1, les symptômes initiaux orientent vers un LES, puis apparaissent des signes de SSc. Dans le cas n°2, il coexiste des symptômes de PR, de PM/DM, de LES et de SSc. Dans le cas n°3, les symptômes sont de type LES et PM/DM.

Les trois patientes répondent aux critères diagnostiques d'Alarcon-Segovia dont la spécificité est la meilleure. En revanche, seuls les cas n°2 et n°3 répondent aux trois jeux de critères. Le cas n°1 ne remplit ni les critères de Sharp, ni les critères de Kasukawa. Cela est du en partie à une durée de suivi trop courte (1 an). Les critères de Sharp et Kasukawa incluent des atteintes d'organes plus évoluées, qui ne sont pas toujours présentes au début de la maladie.

Tableau 13 : Corrélation des cas et des critères diagnostiques de la connectivite mixte

	1 ^{er} cas	2 ^{ème} cas	3 ^{ème} cas
Critères d'Alarcon-Segovia	<p>A : ac anti-RNP positifs (titrage non réalisé)</p> <p>B : Synovite Acrosclérose Raynaud</p> <p><i>Réponse positive</i></p>	<p>A : ac anti-RNP+</p> <p>B : Raynaud</p> <p>Myosite Synovite</p> <p><i>Réponse positive</i></p>	<p>A : Ac anti-RNP+</p> <p>B : œdème des mains</p> <p>Synovite</p> <p>Myosite</p> <p>Raynaud</p> <p><i>Réponse positive</i></p>
Critères de Sharp	<p>A : Raynaud</p> <p>Sclérodactylie</p> <p>Ac RNP+ , ac anti Sm-</p> <p>B : Arthrite</p> <p><i>Absence de réponse</i></p>	<p>A : Myosite</p> <p>Raynaud</p> <p>Œsophage</p> <p>Œdème des mains</p> <p>B : Leucopénie</p> <p>Arthrite</p> <p>(Ac anti-RNP+ mais anti-Sm+)</p> <p><i>Réponse positive</i></p>	<p>A : Myosite</p> <p>Atteinte pulmonaire</p> <p>Raynaud</p> <p>Oedème des mains</p> <p>Ac anti-RNP+</p> <p>B : leucopénie, anémie</p> <p>Péricardite</p> <p>Arthrite</p> <p>Rash malaire</p> <p>Thrombocytopénie</p> <p><i>Réponse positive</i></p>
Critères de Kasukawa	<p>A : Raynaud</p> <p>B : Ac anti-RNP+</p> <p>C : -Lupus</p> <p>1 Polyarthrite</p> <p>- sclérodermie</p> <p>1 Sclérodactylie</p> <p>-Myosite</p> <p>Absence</p> <p><i>Absence de réponse</i></p>	<p>A : Raynaud</p> <p>Tuméfaction des mains</p> <p>B : ac anti-RNP+</p> <p>C :-Lupus</p> <p>1 Polyarthrite</p> <p>2 Leucopénie</p> <p>-Sclérodermie</p> <p>1 œsophage</p> <p>-Myosite</p> <p>1 faiblesse musculaire</p> <p>2 cytolysse musculaire</p> <p><i>Réponse positive</i></p>	<p>A : Raynaud</p> <p>Tuméfaction des doigts</p> <p>B : ac anti-RNP+</p> <p>C : -Lupus</p> <p>1 polyarthrite</p> <p>2 érythème facial</p> <p>3 péricardite</p> <p>4 leucopénie, thrombopénie</p> <p>-Sclérodermie</p> <p>1 fibrose pulmonaire</p> <p>-Myosite</p> <p>1 faiblesse musculaire</p> <p>2 cytolysse musculaire</p> <p>3 EMG+</p> <p><i>Réponse positive</i></p>

5. Diagnostic différentiel

La patiente n°1 répond à une seule des classifications de connectivite mixte mais également aux critères de SSc établis par l'ACR (2 critères mineurs et absence de critère majeur) avec ulcération pulpaire et sclérodactylie. A un an d'évolution apparaissent des anticorps anti-centromères. La patiente est ensuite perdue de vue. Le diagnostic de sclérodermie débutante peut donc être discuté, d'autant que des polyarthralgies se voient chez 50% des patients atteints de SSc. Ce cas souligne bien la difficulté diagnostique des connectivites mixtes qui répondent également à d'autres critères diagnostics d'autant que les anti-RNP peuvent être présents dans d'autres connectivites. Le tableau clinique chez cette patiente semble en fait évoluer vers une connectivite différenciée ce qui est observé dans certaines études de suivi notamment le suivi des patients initiaux de Sharp. Il serait intéressant de préciser le titre des anti-RNP et leur nature exacte, mais cela n'était pas de pratique courante lorsque la patiente a été prise en charge.

La patiente n°2 répond aux critères des 3 classifications de la connectivite mixte, mais également aux critères de l'ACR du LES, et de Bohan et Peter de la PM/DM.

Tableau 14 : Diagnostique différentiel du cas n°2

<u>Critères du LES</u>	<u>Critères de Polymyosite/dermatomyosite</u>
Polyarthrite	Déficit musculaire
Leucopénie	Elévation des CPK
Ac anti-DNA natif	EMG+
Ac anti-Sm	
Ac anti-phospholipide	
<i>Réponse positive plus de 4 critères validés</i>	<i>Réponse positive 3 critères validés</i>

Le tableau clinique est très polymorphe avec des signes appartenant au LES, à la PM/DM, à la SSc (atteinte oesophagienne, une tuméfaction des mains) et même à la PR (nodules

rhumatoïdes). Le bilan auto-immun aide au diagnostic avec des anti-RNP élevés alors que les anti-DNA natif et anti-Sm sont à des taux faibles ce qui peut être observé dans la connectivite mixte. L'intérêt de la connectivite mixte prend ici toute sa place. Les critères diagnostiques étant remplis, il est plus simple d'envisager la maladie comme une entité clinique distincte plutôt que comme un chevauchement LES/PM/DM/SSc.

La patiente numéro 3, répond également aux 3 classifications de critères de la connectivite mixte, à ceux de l'ACR pour le LES, et à ceux de Bohan et Peter pour la PM/DM.

Tableau 15 : Diagnostique différentiel du cas n°3

<u>Critères du LES</u>	<u>Critères de Polymyosite/dermatomyosite</u>
Eruption malaire	Déficit musculaire
Polyarthrite	Elévation des CPK
Péricardite	EMG+
Anémie, lymphopénie, thrombopénie	Altérations histologiques musculaires
AAN	Atteinte cutanée de la dermatomyosite
Ac anti-cardiolipine	
<i>Réponse positive plus de 4 critères validés</i>	<i>Réponse positive 3 critères validés</i>

Cette patiente débute avec un tableau clinique fortement évocateur de LES même si aucun anticorps spécifique du LES n'est retrouvé (absence d'anti-Sm et d'anti-DNA natif). L'atteinte majeure se développant ensuite est l'atteinte musculaire sévère. Le diagnostic différentiel principal est donc celui d'un chevauchement LES/PM/DM. Chez cette patiente il se développe également une atteinte pulmonaire (DLCO à 51% de la théorique). Cette atteinte est parfois présente dans les PM/DM, mais dans ce cas en rapport avec des anticorps anti-synthétase. Les anti-JO1 sont négatifs dans le cas n°3. L'existence d'anti-(U1)-RNP fortement positifs est donc plutôt en faveur d'une connectivite mixte.

Dans les deux derniers cas, il existe bien un tableau clinique associant des signes de plusieurs connectivites différenciées et c'est la présence d'anticorps anti-RNP à des taux élevés qui aide au diagnostic. Dans ces cas il serait utile de faire préciser la nature exacte des anti-RNP par des techniques ELISA, mais ceci n'est pas réalisé en pratique courante et a peu de conséquences thérapeutiques.

II. Prise en charge thérapeutique

1. Réponse thérapeutique

- La première patiente est stabilisée 8 ans par l'association hydroxychloroquine (Plaquenil®) et AINS, alors qu'elle présente une symptomatologie articulaire avec présence d'AAN. Lors de l'apparition d'une ulcération digitale douloureuse, une corticothérapie est nécessaire, associée à des inhibiteurs calciques et des vasodilatateurs. La cicatrisation pulpaire est observée dans un délai d'un mois avec une bonne réponse à la corticothérapie dont la décroissance n'est débutée qu'à 1 an.
- La deuxième patiente est stabilisée pendant 9 mois par chloroquine (Nivaquine®) et AINS à la demande. Devant l'apparition d'une myosite, une corticothérapie est instaurée à 1 mg/kg, permettant une stabilisation clinique en un mois. La décroissance de la corticothérapie est rapide. La dose minimale efficace de corticoïdes est faible : 5,5 mg de prednisone (Cortancyl®) et constitue le seul traitement spécifique. Si l'on reprend l'étude de Burdt et al. [9] qui a suivi sur une moyenne de 15 ans une cohorte de 47 patients :
 - Trente six pourcent des patients sont en rémission après un traitement par corticoïdes, souvent associé au cyclophosphamide initialement ; sans traitement d'entretien ultérieur.

- Vingt six pourcent ont une bonne amélioration de leur symptomatologie, avec une stabilisation des atteintes d'organes nécessitant des doses de corticoïdes inférieures à 20 mg par jour.
- Trente huit pourcent répondent moins bien aux différentes thérapeutiques avec 15 % des patients ayant une maladie évolutive nécessitant de fortes doses de corticoïdes et 23% de patients décédés.

Cette patiente fait partie du tiers des patients stabilisés par des doses de corticoïdes modérées, inférieures à 20 mg/jour.

- La troisième patiente débute par un tableau de LES associant arthralgies, vespertilio et nécessitant l'instauration d'un traitement par hydroxychloroquine (Plaquenil®). La stabilisation clinique dure 7 mois. L'apparition ultérieure d'une atteinte musculaire sévère entraîne l'instauration d'une corticothérapie à la dose d'1 mg/kg puis 1,5 mg/kg pour obtenir une régression clinique. La décroissance de la corticothérapie est arrêtée à la dose de 18 mg/jour qui est le seuil de cortico-résistance chez cette patiente. L'évolution ultérieure notamment articulaire et pulmonaire nécessite l'introduction d'immunoglobulines IV (Tégélines®) remplacée par de l'azathioprine (Imurel®), et la réintroduction de chloroquine (Nivaquine®). Enfin, une péricardite nécessite un traitement transitoire par colchicine (Colchimax®) avec une bonne réponse au traitement.

Cette patiente présente une moindre corticosensibilité imposant l'association de trois thérapeutiques spécifiques pour observer une stabilisation clinique. Elle fait partie du tiers des patients répondant moins bien aux différentes thérapeutiques et nécessitant un traitement lourd. L'atteinte pulmonaire chez cette patiente est un signe de gravité à prendre en compte.

2. Effets indésirables

Ils sont observés dans le cas n°3 et conduisent à des adaptations ou des modifications thérapeutiques.

En raison de céphalées invalidantes attribuées par la patiente à son traitement, l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est interrompu. Les céphalées font partie des effets secondaires connus de l'hydroxychloroquine, bien que leur fréquence soit rare. Elles peuvent également être une manifestation neurologique de la connectivite mixte. L'IRM cérébrale réalisée dans cette hypothèse est normale.

L'interruption de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est suivie d'une poussée évolutive de la maladie. Il est alors repris à dose progressive, puis de nouveau interrompu en raison d'une cytolyse hépatique. La cytolyse hépatique est un effet secondaire potentiel de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) mais peut également constituer une atteinte de la connectivite mixte [27]. La persistance de cette cytolyse à l'arrêt de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) n'est pas en faveur de l'origine médicamenteuse, même si les anticorps anti-mitochondries, anti-muscles lisses et anti-LKM1 sont négatifs.

La corticothérapie se complique d'une prise de poids importante nécessitant une prise en charge diététique ainsi que d'un faciès cushingoïde invalidant.

Le traitement par azathioprine (Imurel®) entraîne une lymphopénie sévère régressive après diminution de la posologie.

Enfin, les immunoglobulines IV (Tégélines®) sont interrompues en raison des contraintes du traitement non compatibles avec la vie professionnelle de la patiente.

III. Proposition de suivi dans la connectivite mixte

1. Clinique

Le suivi clinique est fonction de l'évolutivité de la maladie et des traitements instaurés notamment de la corticothérapie. En cas de pathologie stable et d'une dose minimale de corticoïdes basse, un suivi tous les 6 mois est possible. En cas de maladie instable ou difficilement contrôlable par les différentes thérapeutiques, le suivi devra être plus rapproché par exemple tous les 1 à 3 mois. L'interrogatoire et l'examen doivent s'attacher à dépister les signes respiratoires et gastro-entérologiques souvent discrets mais nécessitant une prise en charge précoce, le retentissement des atteintes musculaires et articulaires, les effets secondaires des traitements. Un testing musculaire peut aider à l'évaluation de l'atteinte musculaire.

2. Biologique

Bilan auto-immun annuel : AAN, anti-DNA natif, Sm, Scl70, RNP, SSA, SSB, recherche d'anticoagulant circulant avec anticorps anti-cardiolipine, FR.

Bilan biologique standard tous les 6 mois : NFS plaquette, bilan hépatique, bilan rénal avec BU et protéinurie des 24 heures, électrophorèse des protéines plasmatiques et immunoélectrophorèse, C3, C4, CH50, CIC, bilan de coagulation complet, CPK et aldolase.

Les bilans biologiques doivent être plus rapprochés en cas de maladie évolutive, ou de symptômes nouveaux. Le bilan initial doit comporter également un dosage en ELISA des anti-(U1)-RNP-70kD, A et C et des anti-(U1)-RNA.

3. Examens complémentaires

- Capillaroscopie devant tout syndrome de Raynaud, à contrôler lors de l'apparition de nouveaux symptômes (évolution vers une sclérodermie par exemple).

- EFR annuelle avec mesure du transfert du CO pour évaluation de la fonction respiratoire.
- RP annuelle ou en présence d'une symptomatologie respiratoire pour éliminer une atteinte pleuro-parenchymateuse directe ou une complication infectieuse.
- Echocardiographie annuelle avec mesure de l'HTAP. Elle permet un dépistage précoce, un monitoring de l'HTAP orientant la thérapeutique.
- ECG annuel pour dépister les troubles de la conduction, ou du rythme.
- Gastroskopie sur point d'appel.
- Manométrie oesophagienne initiale (formes asymptomatiques) et en cas d'apparition de symptômes.
- TDM thoracique, sa place reste à déterminer, elle est plus précise pour la détermination de l'atteinte interstitielle et parenchymateuse qu'une RP. Il semble donc qu'elle soit indiquée en deuxième intention, après découverte d'une atteinte fonctionnelle respiratoire à l'EFR ou à la RP ou sur point d'appel clinique. En dépistage, son coût de réalisation semble élevé par rapport au bénéfice attendu.
- Il n'existe pas de recommandation concernant la réalisation d'un bilan paranéoplasique. Il existe peu de publications mentionnant des néoplasies associées à des connectivites mixtes : un cas de connectivite mixte associée à la découverte d'un carcinome thymique a été publié [49] ainsi qu'un cas de carcinome hépatocellulaire chez une patiente suivie pour connectivite mixte (revue japonaise). Il n'y a pas de lien établi entre connectivite mixte et néoplasie. La question se pose dans les cas d'une connectivite mixte avec un profil de dermatomyosite. Il peut être proposé un bilan initial d'imagerie avec un scanner thoraco-abdo-pelvien, une consultation gynécologique et une mammographie chez les patients entrant dans la maladie par une

dermatomyosite ou dont les symptômes prédominants sont musculaires. Le renouvellement de ces investigations doit être réalisé sur point d'appel.

4. Traitement

Lors des consultations, l'observance doit être évaluée. Le rappel des conseils hygiéno-diététiques est indispensable. Les effets secondaires doivent être recherchés.

Pour le traitement par corticoïde :

- Ostéoporose : supplémentation vitaminocalcique, ostéodensitométrie tous les deux ans
- Hypercorticisme : Prise de poids, faciès Cushingoïde, fonte musculaire...

Pour le traitement par antipaludéen de synthèse :

- ERG annuel, et vision des couleurs

Pour le traitement par azathioprine :

- Recherche de complications infectieuses
- Surveillance hématologique

De manière générale les complications infectieuses sont à redouter dans tout traitement immunosuppresseur.

5^{ème} partie :
TRAITEMENT

Contrairement à la description initiale, les études longitudinales de suivi [9, 34, 36] ont démontré que le pronostic n'est pas toujours bénin et que les atteintes d'organes peuvent être sévères. Toutes les manifestations ne sont pas corticosensibles, en particulier, celles en lien avec le profil sclérodermique (Raynaud, sclérodactylie, atteinte oesophagienne, pulmonaire interstitielle et du tube digestif)[125]. Le traitement va donc être fonction de la sévérité de la maladie, des organes touchés et bien sûr, de la sensibilité aux différentes thérapeutiques, dont les corticoïdes. Il n'y a pas d'essais contrôlés randomisés menés dans la connectivite mixte. Le traitement est essentiellement calqué sur celui du LES, de la sclérodemie, de la dermatomyosite et de la polyarthrite rhumatoïde.

I. Traitement en fonction de l'organe atteint

1. Atteinte cutanéomuqueuse

Le syndrome de Raynaud est le problème le plus fréquent qui se manifeste tôt dans l'évolution de la connectivite mixte. Il peut être associé à des nécroses digitales qui représentent une cause de morbidité importante [7]. Deux tiers des patients ont également des mains gonflées et un aspect boudiné des doigts [1]. Les autres manifestations sont des ulcérations orogénitales ou nasales, des exanthèmes, et une photosensibilité.

a. Manifestations apparentées au lupus

Des mesures préventives doivent être mises en place : prévention de l'exposition solaire, crème solaire. Il est également recommandé d'interrompre la contraception oestroprogestative.

Les formes peu intenses d'exanthèmes, de photosensibilité, d'ulcération répondent aux dermocorticoïdes, à la cortisone et à l'hydroxychloroquine [1, 9].

Les formes sévères requièrent un traitement par corticoïdes systémiques, immunosuppresseurs (azathioprine). Les immunoglobulines intraveineuses sont une alternative dans les formes résistantes [126].

b. Syndrome de Raynaud

Des mesures prophylactiques sont utiles. Il faut éviter l'exposition au froid, protéger les extrémités contre les microtraumatismes, arrêter le tabagisme et les traitements vasoconstricteurs.

Les patients présentant un syndrome de Raynaud répondent mal aux corticoïdes. Les inhibiteurs calciques type nifédipine (Adalate®) ou diltiazem (Tildiem®) 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. Les perfusions de prostacyclines ont été essayées sur de petites séries avec de bons résultats [127].

Les formes compliquées (nécrose pulpaire ou gangrène plus étendue) représentent une bonne indication de la prostacycline (PGL-2) ou de son analogue l'iloprost (Iloméline®) administré par voie intraveineuse, éventuellement associé à des vasodilatateurs artériels, à un traitement antiagrégant, voire à un traitement anticoagulant.

L'application locale de facteur de croissance GM-CSF (Granulocyte/Macrophage Colony stimulating Factor) a été utilisé pour activer le processus de cicatrisation des nécroses digitales après amputation [128].

Récemment, une étude japonaise [129] a étudié l'efficacité du bosentan (Tracleer®) dans les connectivites mixtes et les ulcérations digitales. Après 8 semaines de traitement, 13 patients sur 15 présentant un syndrome de Raynaud sont améliorés. Après 12 semaines de thérapeutique, les 8 patients présentant des ulcérations digitales sont améliorés. Le bosentan

(Tracleer®) aurait également un rôle dans la prévention du développement de l'apparition de nouveaux ulcères digitaux.

Un cas a été rapporté par Haroon et al. [130] sur l'efficacité du rituximab (Mabthera®) chez un patient présentant un syndrome de Raynaud sévère.

2. Atteinte systémique

La fièvre de mécanisme mal connu est un mode de présentation atypique des connectivites mixtes [6]. Après avoir éliminé une étiologie infectieuse ou paranéoplasique un traitement corticoïde (15 à 60 mg/jour) peut être prescrit.

Les AINS sont efficaces sur l'asthénie, les arthralgies, les myalgies. 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.

3. Atteinte articulaire

En cas d'atteinte articulaire, non ou peu destructrice une première ligne thérapeutique associant des AINS et l'hydroxychloroquine doit être envisagée [1]. Si la symptomatologie persiste un essai avec des petites doses de corticoïdes (<10mg/jour) peut être utile.

En cas d'atteinte réfractaire ou d'atteinte érosive proche de celle observée dans la polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate est utilisé en l'absence de contre indication. En cas de contre indication, le léflunomide (Arava®) ou l'azathioprine peuvent être envisagés.

Les anti-TNF α ne sont pas recommandés actuellement dans le traitement de la connectivite mixte. Deux cas, de patients traités par anti-TNF α ont été publiés par Christopher-Stine et al. [131] avec une bonne réponse articulaire mais le déclenchement d'un syndrome lupique.

En cas de déformations sévères, comme dans la PR, les traitements chirurgicaux ont leur utilité.

4. Atteinte cardiovasculaire

Les péricardites sont en générales peu sévères. Un traitement par AINS, exemple : indométacine (Indocid®) suffit généralement. Si les symptômes persistent une corticothérapie [6, 87] de 0,25 à 1mg/kg peut être ajoutée. Une alternative est la colchicine. Dans les rares cas de péricardites sévères compliquées de tamponnade un drainage chirurgical est nécessaire.

Les myocardites menacent le pronostic vital, un traitement agressif est requis. Dans les formes de présentation aiguë avec myocardite modérée à sévère un traitement par hautes doses de corticoïdes IV en bolus sur trois jours de 1mg/kg doit être mis en place. Il peut y être associé un traitement par cyclophosphamide [132] et azathioprine [133].

Des troubles de la conduction intra ventriculaire peuvent être associés avec les connectivites mixtes. Les anti-paludéens de synthèse ne doivent pas être utilisés car ils exposent à un risque de bloc auriculo-ventriculaire complet.

5. Atteinte pleuropulmonaire

a. HTAP

- Anticoagulant

Il n'y a pas d'étude sur l'impact de l'anticoagulation sur les patients présentant une connectivite mixte et une HTAP. Mais, leur rôle est reconnu dans l'HTAP primitive. La warfarine est la molécule de choix.

- Diurétiques

Chez les patients présentant une HTAP sévère, la diminution de la précharge cardiaque est essentielle pour éviter la dilatation ventriculaire droite et la détérioration de sa fonctionnalité. Parallèlement, une restriction hydrosodée est nécessaire.

- Vasodilatateurs

Ces thérapeutiques jouent un rôle fondamental dans le traitement de l'HTAP. Les différentes molécules ont été étudiées dans des essais contrôlés randomisés dans le cadre de l'HTAP idiopathique. Par extension, ces thérapeutiques sont proposées dans le traitement de l'HTAP des connectivites mixtes.

- Inhibiteur calcique

Les inhibiteurs calciques sont utilisés dans le traitement de l'HTAP secondaire. Rich et al [134] ont publié une étude en 1992 confirmant l'intérêt des inhibiteurs calciques dans l'HTAP idiopathiques. Les patients qui ont une bonne réponse (diminution de 20% de la pression artérielle pulmonaire ou une diminution de plus de 20% des résistances pulmonaires), lors de l'administration d'un vasodilatateur à action immédiate (adénosine epoprostenol, ou le NO) améliorent leur survie à 5 ans sous inhibiteurs calciques en comparaison avec ceux qui ne répondent pas aux vasodilatateurs d'action immédiate. Il a été estimé que 5 à 20% des patients qui ont une HTAP idiopathique sont bons répondeurs et leur taux de survie atteint 94% à 5 ans. Il n'y a pas d'essai randomisé dans l'HTAP liée à la connectivite mixte, mais des petites séries et des cas rapportés ont montré une bonne efficacité des inhibiteurs calciques.

- Prostacycline

Le treprostinil est un analogue des prostacyclines qui a démontré son intérêt dans la prise en charge de l'HTAP[135] avec une amélioration de la capacité respiratoire, diminution de la dyspnée et amélioration de l'hémodynamique cardiaque sans démontrer de bénéfice sur la survie.

- Bosentan

Le bosentan est un antagoniste des récepteur A et B de l'endotheline 1, vasoconstricteur endogène. Channick et al. [136] ont réalisé un essai contrôlé en double aveugle bosentan

versus placebo chez les patients atteints d'une HTAP sévère (score de la NYHA III et IV). Il est observé une amélioration du score de marche à 6 min, de la dyspnée et un ralentissement de la détérioration clinique. En revanche, il n'y avait pas de bénéfice en terme de survie. Le suivi à un an montre une persistance de l'effet clinique et hémodynamique obtenu avec le bosentan.

Les effets secondaires du bosentan incluent une hépatotoxicité, une anémie, une tératogénicité, une atrophie testiculaire, une rétention hydrosodée. Une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer. La contraception hormonale ne doit pas être le seul contraceptif utilisé car il existe un risque d'interaction médicamenteuse avec le bosentan diminuant son efficacité. Il faut y adjoindre une contraception mécanique, l'utilisation d'un stérilet étant contre indiquée compte tenu des traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs associés.

- Imatinib

C'est un antagoniste du PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Le blocage des récepteurs à l'EGF (Epidermal Growth Factor) entraîne une apoptose des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires et fait régresser l'HTAP. Des essais sur un nombre plus important de patients doivent être menés en ce sens [137].

• Immunosuppresseurs

Il n'y a pas d'étude randomisée sur l'efficacité des immunosuppresseurs dans l'HTAP. Des études de suivi sur de faibles effectifs [138] rapportent une efficacité des immunosuppresseurs sur l'HTAP, mais chez des patients recevant également des vasodilatateurs[139]. En plus des corticoïdes, l'immunosuppresseur utilisé le plus communément est le cyclophosphamide (600mg/m² sur une période d'au moins 3 mois)[140].

b. Atteinte interstitielle pulmonaire

Le traitement nécessite une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, cyclosporine, azathioprine, mycophénolate mofétil en cas d'atteinte alvéolaire active. Ces traitements n'ont pas montré d'amélioration en terme de survie.

c. Pleurésie

Elles sont traitées par les AINS ou de petites doses de corticoïdes (<10mg/jour) en cure courte.

6. Atteinte gastro-intestinale

L'atteinte du tube digestif dans les connectivites mixtes est fréquente, essentiellement représentée par les dysfonctions oesophagiennes.

a. Dysfonction oesophagienne

En première intention, un traitement par IPP et antiacide associés aux mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des excitants et du tabac) doit être mis en œuvre.

L'atteinte oesophagienne dans les connectivite mixtes, contrairement à celle observée dans la sclérodermie répond aux corticoïdes[26] . Une étude longitudinale incluant 34 patients atteints de connectivite mixte, montre une diminution mesurée par manométrie de la pression oesophagienne et une amélioration du péristaltisme sous corticothérapie (en moyenne 25 mg/j pendant 67 semaines).

Certains cas sévères nécessitent une dilatation oesophagienne.

b. Constipation

C'est un symptôme très fréquent. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être mises au premier plan : consommation de fibres, apport hydrique suffisant et exercice physique. Dans

les cas sévères avec pseudo occlusion l'octréotide (analogue de la somatostatine) peut être utilisé.

7. Atteinte musculaire

Les myalgies sont communes dans la connectivite mixte. Les atteintes musculaires sévères avec anomalies électromyographiques et élévation des enzymes musculaires sont moins fréquentes.

Les myalgies simples sans myosite peuvent être traitées par des AINS, des antimalariques, ou des petites doses de corticoïdes (<10mg/jour).

L'atteinte musculaire sévère nécessite la mise en place d'une corticothérapie orale avec des doses modérées à élevées (30 à 100mg/jour) avec une bonne réponse thérapeutique[9, 36].

Les myosites dans la connectivite mixte sont de meilleur pronostic que dans la dermatomyosite avec une meilleure efficacité des corticoïdes à des doses plus faibles[36].

Sur le plan pratique, en cas d'atteinte musculaire sévère une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1mg/kg doit être mise en place. Si les symptômes persistent ou sont peu améliorés au terme d'1 ou 2 mois, un traitement par méthotrexate ou immunoglobulines IV doit être envisagé.

8. Atteinte rénale

L'atteinte rénale est fréquente approximativement 25% des patients[30]. Les formes modérées de glomérulonéphrite extra-membraneuses ne requièrent aucun traitement spécifique. Les formes les plus sévères caractérisées par une protéinurie peuvent être traitées par corticoïdes (0,25 à 1mg/kg) et IEC. Si une hyperlipidémie est associée, le traitement doit comporter une statine.

Les syndromes néphrotiques répondent mal aux corticoïdes et nécessitent un agent immunosuppresseur, tel que le cyclophosphamide ou le mycophenolate mofétil.

Dans les cas de crises rénales sclérodermiformes associées à une hypertension artérielle, le traitement par IEC est la référence.

9. Atteinte neuropsychiatrique

L'atteinte nerveuse centrale est rare. La neuropathie du nerf trigéminal est la manifestation la plus commune. Elle répond mal aux corticoïdes. Elle impose le recours aux antiépileptiques, antispasmodiques et inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Les céphalées sont fréquentes, d'origine vasculaire. Leur traitement repose sur l'aspirine, les bêtabloquants, des petites doses d'antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. L'utilisation de tryptan peut être utile dans les céphalées à type de migraine. En revanche, ces traitements sont contre indiqués, du fait de leur action vasoconstrictive, chez les patients atteints de syndrome de Raynaud.

Les méningites aseptiques sont traitées avec des hautes doses de corticoïdes (30 à 100 mg/jour) avec une bonne réponse [141], l'utilisation d'AINS peut être envisagée dans les formes peu sévères.

Les cas de myélite transverse doivent être traités par hautes dose de corticoïdes (1mg/kg) ou d'immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide ou plasmaphérèses) pour éviter les séquelles neurologiques [142].

10. Atteinte hématologique

Anémie et leucopénie modérées ne requièrent pas de traitement spécifique. Le degré d'anémie et de leucopénie est corrélé à l'activité de la maladie.

Les anémies et thrombopénies hémolytiques sévères doivent être traitées par hautes doses de corticoïdes [6]. Dans les cas résistants aux corticoïdes, les immunoglobulines IV, le danazol, les immunosuppresseurs ou une splénectomie sont possibles. Le purpura thrombopénique idiopathique est traité par plasmaphérèse associée à un traitement immunosuppresseur.

II. Traitement des formes sévères

1. Première ligne

Le traitement de choix initial est la corticothérapie PO ou IV en bolus. Les doses s'échelonnent entre 0,5 à 2 mg/kg/jour.

2. Deuxième ligne

En cas de non contrôle de la maladie, en fonction de l'atteinte prédominante un traitement immunosuppresseur doit être instauré. Dans les formes cardiaques, pulmonaires, rénales, le cyclophosphamide est utilisé en première intention ; dans les formes articulaires le traitement de choix est le méthotrexate ; dans les atteintes musculaires le méthotrexate ou les immunoglobulines IV seront choisies.

Au total, les formes sévères résistantes aux corticoïdes nécessitent un traitement par agents cytotoxiques de type cyclophosphamide (sauf les formes articulaires et musculaires) en bolus séquentiel IV (500 mg) au rythme d'une fois par mois, en association ou non à la corticothérapie.

3. Troisième ligne

a. 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 [143].

b. Immunoglobulines IV

Le traitement est calqué sur les recommandations pour la prise en charge de la dermatomyosite [126]. Il n'y a pas d'essai randomisé dans le cadre de la connectivite. 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.

c. Anticorps anti-CD20 rituximab (MABTHERA®)

Rech et al. [144] ont rapporté le cas d'une femme de 61 ans, présentant une atteinte nerveuse centrale et des nécroses des doigts résistante aux différentes thérapeutiques (corticoïdes, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil), dont le traitement associant des échanges plasmatiques et le Mabthera® ont stabilisé la maladie avec un recul de 6 mois.

d. Azathioprine (IMUREL®)

Cette molécule a démontré dès les années 1970, une potentialisation de l'effet des corticoïdes [145] dans les connectivites. L'azathioprine est également utilisée à titre d'épargne cortisonée. Il n'y a pas de publication concernant son utilisation dans les connectivites mixtes. Le traitement par azathioprine nécessite une surveillance particulière du fait de ses effets secondaires hématologiques (leucopénie).

e. Echanges plasmatiques

Quelques cas rapportés ont été publiés [146], l'équipe de Seguchi et al.[147] a publié le cas d'une patiente de 24 ans souffrant de connectivite avec une défaillance multiple d'organes, une coagulation intra- vasculaire disséminée ayant bien répondu à un traitement par plasmaphérèses.

III. Corticothérapie

La corticothérapie doit être instaurée à des doses thérapeutiques pouvant aller de 0,5 mg/kg à 2 mg/kg. 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. L'association à un immunosuppresseur à titre d'épargne cortisonée doit être envisagé. Dans les formes sévères l'association à un immunosuppresseur est possible dont le choix sera orienté par le tableau clinique (tableau 16). Les mesures hygiéno-diététiques, la supplémentation potassique, un traitement anti-ulcéreux gastrique, et la prévention de l'ostéoporose doivent être associés à la corticothérapie prolongée.

IV. Tableau récapitulatif des traitements

Tableau 16 :Tableau récapitulatif des traitements

Type d'atteinte d'organe	Traitement
Systémique : <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Asthénie, arthralgies, myalgies 	Eliminer une infection sous-jacente ou une néoplasie. Evaluer l'activité de la maladie. AINS ou corticoïdes (0,25 à 1mg/kg) si existence de myosite, sérite ou méningite aseptique associée. AINS, anti-paludéens de synthèse et petites doses de corticoïdes (≤ 10 mg/jour).
Peau <ul style="list-style-type: none"> • Signes évocateurs de lupus systémique, rash, photosensibilité 	Mesures préventives (éviter les expositions solaires, utilisation de crème solaires), dermocorticoïdes et antimalariques. Dans les cas sévères et réfractaires : traitement par corticothérapie orale, immunosuppresseur (ex :azathioprine –(Imurel®)).
Syndrome de Raynaud <ul style="list-style-type: none"> • Ischémie aiguë ou gangrène 	Mesures préventives : éviter le froid, port de gants, éviter le tabac, l'alcool. Inhibiteurs calciques (nifédipine, amlodipine) en première intention. En deuxième intention, le bosentan. Perfusion de prostaglandines, perfusion de prostacyclines ou son apparentée l'iloméidine ou bosentan \pm antiagrégant ou anticoagulant.
Arthrite <ul style="list-style-type: none"> • Modérée et non érosive • Sévère ou érosive 	AINS, antimalariques, petites doses de corticoïdes lors des poussées (< 20 mg/jour). méthotrexate en première ligne, en cas de contre indication léflunomide ou azathioprine. En cas de déformations sévères : léflunomide, azathioprine et prise en charge chirurgicale.
Cardiovasculaire <ul style="list-style-type: none"> • Péricardite • Myocardite 	AINS ou corticoïdes (0,25 à 1 mg/kg). Drainage chirurgical en cas de tamponnade. Essai de corticothérapie IV en pulse (1mg/kg) et cyclophosphamide, azathioprine. Pour la décompensation cardiaque : diurétiques, IEC.

<p>Gastro-intestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oesophagite ou dysphagie • Constipation 	<p>Mesures hygiéno-diététiques : diminution de la consommation des excitants et du tabac. IPP, antagoniste H2 et antiacides en première ligne. Petites doses de corticoïdes (15 à 30 mg/jour) si réfractaire. Dilatation endoscopique dans les dysphagies sévères.</p> <p>Mesures hygiéno-diététiques : consommation de fibres et exercice physique. Octréotide dans les cas sévères</p>
<p>Pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pleurésie • Atteinte interstitielle pulmonaire • HTAP 	<p>AINS ou courte corticothérapie (0,25 à 1 mg/kg)</p> <p>Haute doses de corticoïdes et de cyclophosphamide, azathioprine, ou mycophénolate mofétil en cas d'atteinte alvéolaire active.</p> <p>Diagnostic précoce pour mise en place d'un traitement adapté. Modérée et stable (PAP à 25-35mmHg) : échographies rapprochées avec monitoring HTAP. Utilisation d'inhibiteur calcique, diurétiques et/ou immunosuppresseurs. Modérée à sévères (PAP>35 mmHg) ou progressive : Anticoagulant, inhibiteur calcique, prostacyclines, bosentan, antagoniste du PDGF et immunosuppresseurs.</p>
<p>Muscle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myosite 	<p>Corticothérapie (0,5 à 1mg/kg), méthotrexate ou IgIV</p>
<p>Rénal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomérulonéphrite membraneuse • Crise rénale sclérodérmiforme 	<p>Modérée : pas de traitement requis. Sévère : essai de corticoïdes (0,25 à 1mg/kg) et IEC. Syndrome néphrotique : cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil. Traitement par statines associé en cas d'hyperlipidémie.</p> <p>Traitement par IEC</p>
<p>Neuropsychiatrique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méningite aseptique <p>Neuropathie du nerf trigéminé</p>	<p>Interruption des AINS. Courte corticothérapie à haute dose 1mg/kg.</p> <p>Absence d'efficacité des corticoïdes. Utilisation d'antiépileptiques, antispasmodique, inhibiteur de la recapture de la sérotonine.</p>
<p>Hématologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique, thrombocytopenie • Purpura thrombopénique idiopathique 	<p>Haute dose de corticoïdes (1mg/kg). Utilisation d'IGIV, danazol ou d'immunosuppresseurs dans les cas réfractaires.</p> <p>Plasmaphérèses et immunosuppresseurs.</p>

CONCLUSION

Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte est une entité individualisée au sein des connectivites qui a longtemps été débattue. Les données ultérieures de la génétique, de l'immunopathologie et le résultats des études de suivi apportent des arguments pour affirmer son existence.

En pratique courante, la distinction clinique et immunologique entre connectivite mixte et chevauchement ou forme particulière de connectivite différenciée est parfois difficile et a peu de conséquences thérapeutiques. Cela peut néanmoins constituer une facilité d'approche pour le thérapeute et une facilité de compréhension pour le patient.

Cette controverse a eu le mérite de stimuler la recherche dans le domaine des maladies auto-immunes et a permis une meilleure compréhension des mécanismes aboutissant au développement d'une auto-immunité chez un individu donné. Ces nouvelles connaissances pourraient permettre de mieux différencier les types de connectivites et apporter de nouvelles perspectives thérapeutiques spécifiques.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

Tableau 17 : Manifestations cliniques au cours de l'évolution de la connectivite mixte

Tableau 18 : Critères d'Alarcon-Segovia pour la connectivite mixte

Tableau 19 : Critères de Kahn pour la connectivite mixte

Tableau 20 : Critères de Sharp pour la connectivite mixte

Tableau 21 : Critères de Kasukawa pour la connectivite mixte

Tableau 22 : Critères diagnostiques du LES (critères ACR 1997)

Tableau 23 : Critères diagnostiques de la sclérodemie systémique (ACR 1989)

Tableau 24 : Critères diagnostiques de Polyarthrite Rhumatoïde (ACR 1987)

Tableau 25 : Critères diagnostiques de PM/DM (Bohan et Peter)

Tableau 26 : Critères diagnostiques de connectivite indifférenciée (Danieli et al.)

Tableau 27 : Critères diagnostiques de connectivite indifférenciée (Mosca et al.)

Tableau 28 : Comparaison des tableaux cliniques à 5 ans connectivite mixte/connectivite indifférenciée

Tableau 29 : Corrélation des cas et des critères diagnostiques de la connectivite mixte

Tableau 14 : Diagnostic différentiel du cas numéro 2

Tableau 15 : Diagnostic différentiel du cas numéro 3

FIGURES :

Figure 4 : Auto-immunité contre le *spliceosome*. Représentation schématique (d'après J.S.Smolen et al.[37])

Figure 5 : Différence de reconnaissance antigénique entre la connectivite mixte et le LES.

Figure 6 : Modèle immunopathogénique dans l'auto-immunité anti-RNP d'après Hoffman et al.[120]

PHOTOS :

Photo 1 : Ulcération pulpaire du troisième doigt

Photo 2 : Aspect de doigts boudinés avec sclérodactylie

Photos 3 : Livedo des cuisses

Photo 4 : Livedo réticulé des cuisses et de l'abdomen

Photo 5 : Vespertilio du visage

Photo 6 : Doigts boudinés

Photo 7 : Erythème péri-unguéal

REFERENCES

1. Sharp G. C., Irvin W. S., Tan E. M., Gould R. G., Holman H. R. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972;52:148-59.
2. Alarcon-Segovia D. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. *Clin Dermatol.* 1994;12:309-16.
3. Farhey Y., Hess E. V. Mixed connective tissue disease. *Arthritis Care Res.* 1997;10:333-42.
4. Piirainen H. I. Patients with arthritis and anti-U1-RNP antibodies: a 10-year follow-up. *Br J Rheumatol.* 1990;29:345-8.
5. Bennett R. M., O'Connell D. J. The arthritis of mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 1978;37:397-403.
6. Bennett R. M., O'Connell D. J. Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1980;10:25-51.
7. Lambova S. N., Kuzmanova S. I. Raynaud's phenomenon in common rheumatic diseases. *Folia Med (Plovdiv).* 2006;48:22-8.
8. Cutolo M., Pizzorni C., Secchi M. E., Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:1093-108.
9. 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 findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42:899-909.
10. 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.
11. Sullivan W. D., Hurst D. J., Harmon C. E., Esther J. H., Agia G. A., Maltby J. D., et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore).* 1984;63:92-107.
12. Kasukawa R., Nishimaki T., Takagi T., Miyawaki S., Yokohari R., Tsunematsu T. Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Clinical analysis of sixty patients in multi-institutional study. *Clin Rheumatol.* 1990;9:56-62.
13. Prakash U. B., Luthra H. S., Divertie M. B. Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc.* 1985;60:813-21.
14. Cottin V. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *Rev Mal Respir.* 2006;23:13S61-72.
15. Hoffman R. W., Greidinger E. L. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:386-90.
16. Hosoda Y., Suzuki Y., Takano M., Tojo T., Homma M. Mixed connective tissue disease with pulmonary hypertension: a clinical and pathological study. *J Rheumatol.* 1987;14:826-30.
17. de Holanda Mafaldo Diogenes A., Bonfa E., Fuller R., Correia Caleiro M. T. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2007;16:254-8.
18. 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.
19. Black C., Isenberg D. A. Mixed connective tissue disease--goodbye to all that. *Br J Rheumatol.* 1992;31:695-700.

20. Wallaert B., Dugas M., Dansin E., Perez T., Marquette C. H., Ramon P., et al. Subclinical alveolitis in immunological systemic disorders. Transition between health and disease? *Eur Respir J.* 1990;3:1206-16.
21. 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.
22. Alpert M. A., Goldberg S. H., Singen B. H., Durham J. B., Sharp G. C., Ahmad M., et al. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation.* 1983;68:1182-93.
23. Kumar M. S., Smith M., Pischel K. D. Case report and review of cardiac tamponade in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 2006;55:826-30.
24. Rebollar-Gonzalez V., Torre-Delgadillo A., Orea-Tejeda A., Ochoa-Perez V., Navarrete-Gaona R., Asensio-Lafuente E., et al. Cardiac conduction disturbances in mixed connective tissue disease. *Rev Invest Clin.* 2001;53:330-4.
25. Leung W. H., Wong K. L., Lau C. P., Wong C. K., Cheng C. H., Tai Y. T. Doppler-echo evaluation of left ventricular diastolic filling in patient with mixed connective tissue disease. *Cardiology.* 1990;77:93-100.
26. Marshall J. B., Kretschmar J. M., Gerhardt D. C., Winship D. H., Winn D., Treadwell E. L., et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology.* 1990;98:1232-8.
27. Marshall J. B., Ravendhran N., Sharp G. C. Liver disease in mixed connective tissue disease. *Arch Intern Med.* 1983;143:1817-8.
28. Weiss T. D., Nelson J. S., Woolsey R. M., Zuckner J., Baldassare A. R. Transverse myelitis in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1978;21:982-6.
29. Bhinder S., Harbour K., Majithia V. Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease--a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol.* 2007;26:445-7.
30. Kitridou R. C., Akmal M., Turkel S. B., Ehresmann G. R., Quismorio F. P., Jr., Massry S. G. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum.* 1986;16:135-45.
31. Yamaguchi T., Ohshima S., Tanaka T., Tsukada S., Matsushita M., Kohmo S., et al. Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) accompanied by pulmonary hypertension. *Intern Med.* 2001;40:1250-3.
32. Reichlin M., Van Venrooij W. J. Autoantibodies to the URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol.* 1991;83:286-90.
33. Satoh K., Imai H., Yasuda T., Wakui H., Miura A. B., Nakamoto Y. Sclerodermatous renal crisis in a patient with mixed connective tissue disease. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:215-8.
34. Lundberg I., Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol.* 1991;18:1511-9.
35. 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.
36. Nimelstein S. H., Brody S., McShane D., Holman H. R. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore).* 1980;59:239-48.
37. Smolen J. S., Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum.* 1998;41:768-77.
38. Tan E. M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989;44:93-151.

39. Klein Gunnewiek J. M., van de Putte L. B., van Venrooij W. J. The U1 snRNP complex: an autoantigen in connective tissue diseases. An update. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:549-60.
40. Habets W. J., de Rooij D. J., 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.
41. Skriner K., Sommergruber W. H., Tremmel V., Fischer I., Barta A., Smolen J. S., et al. Anti-A2/RA33 autoantibodies are directed to the RNA binding region of the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. Differential epitope recognition in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease. *J Clin Invest.* 1997;100:127-35.
42. Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. *Intern Med.* 1999;38:386-93.
43. Kahn M. F., Peltier A. P., Appelboom T. Le syndrome de Sharp : une nouvelle entité au sein des connectivites ? *Nouv Presse Med.* 1975;4:1863-5.
44. 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.
45. 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.
46. 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, 1987:41-7.
47. Amigues J. M., Cantagrel A., Abbal M., Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol.* 1996;23:2055-62.
48. van den Hoogen F. H., Spronk P. E., Boerbooms A. M., Bootsma H., de Rooij D. J., Kallenberg C. G., et al. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheumatol.* 1994;33:1117-20.
49. Frandsen P. B., Kriegbaum N. J., Ullman S., Hoier-Madsen M., Wiik A., Halberg P. Follow-up of 151 patients with high-titer U1RNP antibodies. *Clin Rheumatol.* 1996;15:254-60.
50. Houtman P. M., Kallenberg C. G., Limburg P. C., van Leeuwen M. A., van Rijswijk M. H., The T. H. Fluctuations in anti-nRNP levels in patients with mixed connective tissue disease are related to disease activity as part of a polyclonal B cell response. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:800-8.
51. Tiddens H. A., van der Net J. J., de Graeff-Meeder E. R., Fiselier T. J., de Rooij D. J., van Luijk W. H., et al. Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up. *J Pediatr.* 1993;122:191-7.
52. Yokota S., Imagawa T., Katakura S., Itoh S. I., Mitsuda T., Fujikawa S., et al. Mixed connective tissue disease in childhood: a nationwide retrospective study in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39:273-6.
53. Kotajima L., Aotsuka S., Sumiya M., Yokohari R., Tojo T., Kasukawa R. Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan. *J Rheumatol.* 1996;23:1088-94.
54. Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. *Ann Med.* 1997;29:359-64.
55. Kaufman R. L., Kitridou R. C. Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1982;9:549-55.

56. Siamopoulou-Mavridou A., Manoussakis M. N., Mavridis A. K., Moutsopoulos H. M. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:982-7.
57. Lundberg I., Hedfors E. Pregnancy outcome in patients with high titer anti-RNP antibodies. A retrospective study of 40 pregnancies. *J Rheumatol.* 1991;18:359-62.
58. Kari J. A. Pregnancy outcome in connective tissue diseases. *Saudi Med J.* 2001;22:590-4.
59. Frances C., Barete S., Piette J. C. Manifestations dermatologiques du lupus. *Rev Med Interne.* 2008;29:701-9.
60. Austin H. A., Balow J. E. Natural history and treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol.* 1999;19:2-11.
61. Cervera R., Khamashta M. A., Font J., Sebastiani G. D., Gil A., Lavilla P., et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1993;72:113-24.
62. Hahn B. H. Antibodies to DNA. *N Engl J Med.* 1998;338:1359-68.
63. Hochberg M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
64. Levine J. S., Branch D. W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752-63.
65. Amoura Z., Koutouzov S., Chabre H., Cacoub P., Amoura I., Musset L., et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43:76-84.
66. Black C. M. Scleroderma-clinical aspects. *J Intern Med.* 1993;234:115-8.
67. Silman A. J. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 1991;50 Suppl 4:846-53.
68. Steen V. D., Medsger T. A., Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2437-44.
69. Masi AT., Rodnan G. P., Medsger T. A. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:581.
70. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A., McShane D. J., Fries J. F., Cooper N. S., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
71. Hart F. D. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1971;1:161-73.
72. Henrard J. C., Bouvet J. P. Epidémiologie de l'arthrite rhumatoïde. *Sem Hop.* 1974;50:1507-13.
73. Bohan A., Peter J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
74. Bohan A., Peter J. B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7.
75. Dalakas M. C. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
76. Fox R. I., Kang H. I. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18:517-38.
77. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R., Moutsopoulos H. M., Alexander E. L., Carsons S. E., et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-8.

78. Vidal E., Delaire L., Berdah J. F., Ranger S., Collineau M., Jauberteau-Marchan M. O., et al. Signes systémiques du syndrome de Gougerot-Sjögren, 48 observations. *Ann Med Interne (Paris)*. 1994;145:168-74.
79. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R. Classification criteria for Sjogren's syndrome : a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
80. Mosca M., Baldini C., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases in 2004. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:S14-8.
81. Danieli M. G., Fraticelli P., Salvi A., Gabrielli A., Danieli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol*. 1998;17:195-201.
82. Mosca M., Neri R., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:615-20.
83. Alarcon G. S. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14:125-37.
84. LeRoy E. C., Maricq H. R., Kahaleh M. B. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum*. 1980;23:341-3.
85. Cervera R., Khamashta M. A., Hughes G. R. 'Overlap' syndromes. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:947-8.
86. Danieli M. G., Fraticelli P., Franceschini F., Cattaneo R., Farsi A., Passaleva A., et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:585-91.
87. Bodolay E., Csiki Z., Szekanecz Z., Ben T., Kiss E., Zeher M., et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:313-20.
88. Williams H. J., Alarcon G. S., Joks R., Steen V. D., Bulpitt K., Clegg D. O., et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol*. 1999;26:816-25.
89. Tan F. K., Arnett F. C., Antohi S., Saito S., Mirarchi A., Spiera H., et al. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol*. 1999;163:1066-72.
90. Mendonca L. L., Amengual O., Atsumi T., Khamashta M. A., Hughes G. R. Most anticardiolipin antibodies in mixed connective tissue disease are beta2-glycoprotein independent. *J Rheumatol*. 1998;25:189-90.
91. Sharp G. C., Irvin W. S., May C. M., Holman H. R., McDuffie F. C., Hess E. V., et al. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective-tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med*. 1976;295:1149-54.
92. Parker M. D. Ribonucleoprotein antibodies: frequency and clinical significance in systemic lupus erythematosus, scleroderma, and mixed connective tissue disease. *J Lab Clin Med*. 1973;82:769-75.
93. Notman D. D., Kurata N., Tan E. M. Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. *Ann Intern Med*. 1975;83:464-9.
94. Kurata N., Tan E. M. Identification of antibodies to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum*. 1976;19:574-80.
95. Vlachoyiannopoulos P. G., Guialis A., Tzioufas G., Moutsopoulos H. M. Predominance of IgM anti-U1RNP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:534-41.

96. Barakat S., Briand J. P., Abuaf N., van Regenmortel M. H., Muller S. Mapping of epitopes on U1 snRNP polypeptide A with synthetic peptides and autoimmune sera. *Clin Exp Immunol.* 1991;86:71-8.
97. Reinertsen J. L., Klippel J. H., Johnson A. H., Steinberg A. D., Decker J. L., Mann D. L. B-lymphocyte alloantigens associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1978;299:515-8.
98. Vargas-Alarcon G., Granados J., Ibanez de Kasep G., Alcocer-Varela J., Alarcon-Segovia D. Association of HLA-DR5 (DR11) with systemic sclerosis (scleroderma) in Mexican patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:11-6.
99. Miller F. W. Humoral immunity and immunogenetics in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1991;3:902-10.
100. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1978;298:869-71.
101. Black C. M., Maddison P. J., Welsh K. I., Bernstein R., Woodrow J. C., Pereira R. S. HLA and immunoglobulin allotypes in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1988;31:131-4.
102. Kaneoka H., Hsu K. C., Takeda Y., Sharp G. C., Hoffman R. W. Molecular genetic analysis of HLA-DR and HLA-DQ genes among anti-U1-70-kd autoantibody positive connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35:83-94.
103. 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.
104. James J. A., Neas B. R., Moser K. L., Hall T., Bruner G. R., Sestak A. L., et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1122-6.
105. Arbuckle M. R., McClain M. T., Rubertone M. V., Scofield R. H., Dennis G. J., James J. A., et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:1526-33.
106. Mamula M. J., Gee R. J., Elliott J. I., Sette A., Southwood S., Jones P. J., et al. Isoaspartyl post-translational modification triggers autoimmune responses to self-proteins. *J Biol Chem.* 1999;274:22321-7.
107. Greidinger E. L., Foecking 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.
108. Greidinger E. L., Foecking 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-kDa ribonucleoprotein autoantigen. *J Immunol.* 2004;172:709-16.
109. Rosen A., Casciola-Rosen L. Clearing the way to mechanisms of autoimmunity. *Nat Med.* 2001;7:664-5.
110. Casciola-Rosen L., Andrade F., Ulanet D., Wong W. B., Rosen A. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med.* 1999;190:815-26.
111. Hoffman R. W., Gazitt T., Foecking M. F., Ortmann R. A., Misfeldt M., Jorgenson R., et al. U1 RNA induces innate immunity signaling. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2891-6.
112. Fatenejad S., Bennett M., Moslehi J., Craft J. Influence of antigen organization on the development of lupus autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 1998;41:603-12.
113. 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.

114. 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.
115. Keech C. L., Farris A. D., Beroukas D., Gordon T. P., McCluskey J. Cognate T cell help is sufficient to trigger anti-nuclear autoantibodies in naive mice. *J Immunol.* 2001;166:5826-34.
116. Hoffman R. W., Rettenmaier L. J., Takeda Y., Hewett J. E., Pettersson I., Nyman U., et al. Human autoantibodies against the 70-kd polypeptide of U1 small nuclear RNP are associated with HLA-DR4 among connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum.* 1990;33:666-73.
117. 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 U1-70kDa small nuclear ribonucleoprotein. *J Immunol.* 2002;169:3429-37.
118. Hoyer B. F., Moser K., Hauser A. E., Peddinghaus A., Voigt C., Eilat 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.
119. 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 IgM and Toll-like receptors. *Nature.* 2002;416:603-7.
120. Hoffman R. W., Maldonado M. E. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. *Clin Immunol.* 2008;128:8-17.
121. Curtis H. A., Singh T., Newkirk M. M. Recombinant cytomegalovirus glycoprotein gB (UL55) induces an autoantibody response to the U1-70 kDa small nuclear ribonucleoprotein. *Eur J Immunol.* 1999;29:3643-53.
122. McClain M. T., Rapp E. C., Harley J. B., James J. A. Infectious mononucleosis patients temporarily recognize a unique, cross-reactive epitope of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. *J Med Virol.* 2003;70:253-7.
123. 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;3:253-8.
124. Grassi W., De Angelis R., Lapadula G., Leardini G., Scarpa R. Clinical diagnosis found in patients with Raynaud's phenomenon: a multicentre study. *Rheumatol Int.* 1998;18:17-20.
125. Stephen D., Prystowsky S. D. Mixed connective tissue disease. *West J Med.* 1980;132:288-93.
126. Ulmer A., Kotter I., Pfaff A., Fierlbeck G. Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:123-7.
127. Cohen L. E., Faske I., 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.
128. Gaches F., Blanc A. S., Couret B., Arlet-Suau E. Digital necroses and Sharp's syndrome: the success of topical application of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor in promoting healing after amputation of three toes. *Br J Dermatol.* 1998;138:550-1.
129. Funauchi M., Kishimoto K., Shimazu H., Nagare Y., Hino S., Yano T., et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int.* 2008.
130. Haroon M., O'Gradaigh D., Foley-Nolan D. A case of Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease responding to rituximab therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:718-9.

131. Christopher-Stine L., Wigley F. Tumor necrosis factor-alpha antagonists induce lupus-like syndrome in patients with scleroderma overlap/mixed connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2003;30:2725-7.
132. Hammann C., Genton C. Y., Delabays A., Bischoff Delaloye A., Bogousslavsky J., Spertini F. Myocarditis of mixed connective tissue disease: favourable outcome after intravenous pulsed cyclophosphamide. *Clin Rheumatol.* 1999;18:85-7.
133. Lash A. D., Wittman A. L., Quismorio F. P., Jr. Myocarditis in mixed connective tissue disease: clinical and pathologic study of three cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1986;15:288-96.
134. Rich S., Kaufmann E., Levy P. S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.
135. Simonneau G., Barst R. J., Galie N., Naeije R., Rich S., Bourge R. C., et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
136. Channick R. N., Simonneau G., Sitbon O., Robbins I. M., Frost A., Tapson V. F., et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23.
137. O'Callaghan D. S., Gaine S. P. Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2007;28:169-85, ix.
138. Dahl M., Chalmers A., Wade J., Calverley D., Munt B. Ten year survival of a patient with advanced pulmonary hypertension and mixed connective tissue disease treated with immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 1992;19:1807-9.
139. Jais X., Launay D., Yaici A., Le Pavec J., Tcherakian C., Sitbon O., et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008;58:521-31.
140. Sanchez O., Sitbon O., Jais X., Simonneau G., Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2006;130:182-9.
141. Stephen E, Nadeau S. E. Neurologic manifestations of connective tissue disease. *Neurol Clin.* 2002;20:151-78, vi.
142. Kim P., Grossman J. M. Treatment of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:549-65, viii.
143. Morton S. J., Powell R. J. An audit of cyclosporin for systemic lupus erythematosus and related overlap syndromes: limitations of its use. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:487-9.
144. Rech J., Kallert S., Hueber A. J., Requadt C., Kalden J. R., Schulze-Koops H. Combination of immunoadsorption and CD20 antibody therapy in a patient with mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:490-1.
145. Luney H. Azathioprine in connective tissue disorders. *Br Med J.* 1972;1:645-6.
146. Dequeker J., Geusens P., Wielands L. Short and longterm experience with plasmapheresis in connective tissue diseases. *Biomedicine.* 1980;32:189-94.
147. Seguchi M., Soejima Y., Tateishi A., Iida H., Yamamoto M., Nakashima K., et al. Mixed connective tissue disease with multiple organ damage: successful treatment with plasmapheresis. *Intern Med.* 2000;39:1119-22.

VU

NANCY, le 2 avril 2009

Le Président de Thèse

Professeur J.L. SCHMUTZ

NANCY, le 2 avril 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Mme le Professeur K. ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 7 avril 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte est un syndrome associant des signes de lupus érythémateux systémique, sclérodermie, polymyosite/dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde, associé à un taux élevé d'anticorps anti-RNP.

Son existence a fait l'objet d'une vive controverse et le concept a évolué depuis sa description initiale. Les travaux ultérieurs ont permis de préciser la nature exacte des auto-anticorps présents, et le rôle de facteurs génétiques et environnementaux dans l'immunopathogénie de la maladie. La connectivite mixte peut être considérée comme une entité distincte au sein des connectivites. L'élaboration de critères validés est une aide au diagnostic différentiel, notamment avec certains syndromes de chevauchement ou certaines présentations particulières de connectivites différenciées.

A partir de l'analyse de trois observations, nous soulignons les problèmes diagnostiques, évolutifs et thérapeutiques de la connectivite mixte et nous proposons des modalités de suivi spécifiques.

Le traitement de la connectivite mixte comme des autres connectivites dépend du type d'organe atteint et se base principalement sur les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs. Des progrès récents ont été réalisés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire, principale cause de décès.

L'évolution des connaissances notamment dans le domaine de l'auto-immunité devrait permettre une meilleure compréhension et différenciations des connectivites dont les tableaux cliniques et biologiques sont proches et parfois intriqués. Ceci pourrait permettre une meilleure prise en charge des patients et l'apparition de nouvelles thérapeutiques spécifiques.

TITRE EN ANGLAIS

Mixed connective tissue disease as a distinct entity : clinical, serological, immunopathological and therapeutic aspects.

About three cases.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2009

MOTS-CLEFS : syndrome de Sharp, connectivite mixte, anticorps anti-U1RNP, traitement, immunopathologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
