

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Amar Télidji – Laghouat

Faculté de Médecine



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine

**Les connectivites : prévalence, profils clinique,
thérapeutique et évolutif dans le service de médecine interne
de l'établissement public hospitalier de Laghouat**

Présentée par :

ABIZIANE HALIMA

Devant le jury :

Président(e) : Dr S. YAGOUBI

Encadreur : Dr F. BENMEDIOUNI

Examineur : Dr. I. BENZIANE

Année universitaire 2020 / 2021

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes chères parents que dieu les garde en bonne santé

A mes très chères sœurs : Zahra, Meriem, Zineb, Aicha, Sara

A mes frères : Bouziane, Mohamed Ali Abouelhassen

A mes chères amies : ZERIGUE Sakina et ZAITRI Aicha

A tous mes consœurs et confrères

Et toute la famille ABIZIANE

Remerciements

Je tiens à remercier avant tout **ALLAH LE TOUT PUISSANT** de m'avoir donné la patience, la force et le courage dans l'élaboration de ce modeste travail.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à mon succès et qui m'ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire.

Je voudrais dans un premier temps remercier, mon directeur de mémoire **Dr. BENMEDIOUNI**, chef de service de médecine interne et maître-assistant à la faculté de médecine à l'université de Laghouat, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université de Laghouat.

Je tiens également à témoigner toute ma reconnaissance :

A Mes très chers parents, mes sœurs et mes frères pour leur soutien constant et leurs encouragements.

A Dr. BACHA, pour avoir partagé ses connaissances et ses expériences personnelles, tout en m'accordant sa confiance dans la rédaction. Ses conseils ont été très précieux.

Ma chère amie, ZAITRI AICHA qui a toujours été là pour moi. Son soutien inconditionnel et ses encouragements m'ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants : remerciements, respect et gratitude.

TABLE DES MATIERES

Dédicace

Remerciements

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

Introduction..... 1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I:GENERALITE SUR LES CONNECTIVITES

I. Définition 4

II. Epidémiologie..... 4

III. Physiopathologie 5

IV. Diagnostic 5

CHAPITRE II:PRINCIPAUX TYPES DES CONNECTIVITES

I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE..... 11

I.1 Introduction et définition 11

I.2 Epidémiologie 11

I.3 Physiopathologie 11

I.4 Diagnostic 12

I.5 Evolution et pronostic..... 22

II. LUPUS ERYTHEMATEUSE SYSTEMIQUE..... 26

II.1 Introduction et définition..... 26

II.2 Epidémiologie..... 26

II.3 Physiopathologie..... 26

II.4 Diagnostic..... 28

II.5 Evolution et pronostic 41

III. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN 42

III.1 Introduction et définition 42

III.2 Epidémiologie..... 42

III.3 Physiopathologie 42

III.4 Diagnostic 44

III.5 Evolution et pronostic..... 56

IV. SCLERODERMIE SYSTEMIQUE..... 58

IV.1 Introduction et définition 58

IV.2 Epidémiologie 58

IV.3 Physiopathologie	58
IV.4 Diagnostic	60
IV.6 Evolution et pronostic.....	75
V. MYOPATHIE INFLAMMATOIRE	77
V.1 Introduction et définition.....	77
V.2 Caractéristiques communes.....	77
A. Classification	77
B. Epidémiologie.....	77
C. Syndrome clinique commun.....	77
D. Examens complémentaires.....	78
V.3 Etudes des différentes entités	81
1. Dermatomyosite	81
2. Polymyosites	83
3. Myosite a inclusions	85
4. Myopathies nécrosantes auto-immunes.....	87
5. Le syndrome des antisynthétases	88
V.5 Les formes associées.....	88
1. Maladie de système associée.....	88
V.6 Pronostic et évolution	89
VI. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	91
VI.1 Introduction et définition	91
VI.2 Épidémiologie	91
VI.3 Physiopathologie	91
VI.4 Diagnostic	92
VI.5 Formes cliniques.....	101
VI.6 Pronostic et évolution	102
VII. CONNECTIVITE MIXTE OU SYNDROME DE SHARP.....	103
VII.1 Introduction et définition.....	103
VII.2 Epidémiologie	103
VII.3 Physiopathologie.....	103
VII.4 Diagnostic	104
VII.5 Diagnostic différentiel	109
VII.6 Evolution et pronostic	110
CHAPITRE III: LES FORMES CLINIQUES DE CONNECTIVITES	
I. Les connectivites et grossesse.....	112
II. Les connectivites et L'enfant.....	116

III. Les connectivites chez l'homme :	117
IV. Les connectivites et sujet âgé.....	118
V. Certaines formes atypiques de connectivites	120

CHAPITRE IV:LE TRAITEMENT

I. Traitement de polyarthrite rhumatoïde.....	122
II. Traitement de lupus érythémateux systémique	126
III. Traitement du syndrome de gougeront sjögren.....	136
IV. Traitement de sclérodemie systémique	139
V. Traitement de myopathie inflammatoire.....	149
VI. Traitement du syndrome anti phospholipides	153
VII. Traitement de connectivite mixte.....	158
PARTIE PRATIQUE	163

CHAPITRE V: MATERIELS ET METHODES

I. Introduction.....	165
II.OBJECTIFS.....	165
<input type="checkbox"/> OBJECTIF PRINCIPAL.....	165
<input type="checkbox"/> OBJECTIFS SECONDAIRES	165
III. Matériels et méthodes	165
<input type="checkbox"/> Type de l'étude	165
<input type="checkbox"/> Population d'étude	165
<input type="checkbox"/> Critères d'inclusion.....	165
<input type="checkbox"/> Critere de non inclusion	165
<input type="checkbox"/> Recueil des données.....	165
<input type="checkbox"/> Difficultés.....	165

CHAPITRE VI:RESULTATS

<input type="checkbox"/> Prévalence.....	167
<input type="checkbox"/> Répartition des patients selon le sexe.....	168
<input type="checkbox"/> Répartition des patients selon l'âge.....	169
<input type="checkbox"/> Fréquence des différents types de connectivites	175
<input type="checkbox"/> Le retard diagnostique	176
<input type="checkbox"/> Circonstances de découverte (CDD)	177
<input type="checkbox"/> Répartition des patients selon la gravité du tableau clinique.....	182
<input type="checkbox"/> Syndrome inflammatoire	192
<input type="checkbox"/> Bilan immunologique	194
<input type="checkbox"/> Evolution.....	199

CHAPITRE VII:DISCUSSION

CONCLUSION.....	208
Bibliographie.....	210
LES ANNEXES.....	219

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN: Anticorps antinucléaires

ACR: American College of Rheumatology

ADN : Acide désoxyribonucléiques

AECG : American European Consensus Group

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti-CCP : anticorps anti-peptides cycliques citrullinés

Anti-ENA : Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles

APL : anticorps antiphospholipides

ARN : Acide ribonucléique

AVK : anti vitamine K

BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires

BW : réaction de Bordet-wassermann

CAPS : Syndrome catastrophique des antiphospholipides

CI : Complexes immuns circulants

CM : Connectivites mixtes

CRP : C Réactive protéine

CTC : corticoïdes

CTD : Connective Tissue Diseases

CYC : cyclophosphamide

DLCO : la capacité de diffusion du CO

DM : dermatomyosite

DNP : Desoxyriboprotéine

DPM : Dermatopolymyosite

ECG : Electrocardiogramme

ECT : Extrait de cellules thymiques

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

EMG : Electromyogramme

ESSDAI : EULAR/ Sjogren's syndrome disease activity index

EVA : échelle visuelle analogique

FAN : Facteur antinucléaires

FR : Facteur rhumatoïde
GC : corticoïdes
HCQ : hydroxychloroquine
HLA : complexe majeur d'histocompatibilités
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IFI : Immunofluorescence Indirecte
IMC : Indice de masse corporelle
IPD : Articulation interphalangiennes distale
IPP : Articulation inter-phalangienne proximale
IS : immunosuppresseurs
LA : anticoagulant lupique
LEA : lupus érythémateux aigu
LES : lupus érythémateux systémique
MAI : maladies auto-immune
MCP : Articulation métacarpo-phalangienne
MCTD : mixed connective tissue disease
MI : myopathie inflammatoire
MMF : Mycophénolate mofétil
MTX : méthotrexate
NAD : nombre des articulations douloureuses
NAG: nombre des articulations gonflées
PBR : ponction biopsie rénale
PDGF: platelet derived growth factor
PID : pneumonie interstitielle diffuse
PM : polymyosite
PR : Polyarthrite rhumatoïde
PTI : purpura thrombopénique immunologique
RCIU : Retard de croissance intra-utérin
RNP : Ribonucléoprotéine
RTX : rituximab
SAPL : syndrome anti phospholipides

ScS : La Sclérodemie systémique

SGs : syndrome gougerot Sjögren

SGSP : syndrome gougerot Sjögren primitif

SICCA : Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance



INTRODUCTON

Introduction

Les connectivites ; anciennement appelées collagénoses ; sont des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes, ayant en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique, du tissu conjonctif.

Elles sont dans l'ensemble rares avec une prévalence variable d'une maladie à une autre, L'âge de survenue est en règle générale compris entre 20 et 50 ans. Toutefois elles peuvent survenir à tout âge de la vie, y compris chez l'enfant et les personnes âgées avec une nette prédominance féminine.

Les processus physiopathologiques des connectivites sont encore mal connus. Cependant elles semblent être d'origine multifactorielle, relevant de la combinaison de facteurs génétiques prédisposant et de facteurs environnementaux.

Elles sont caractérisées par la production d'auto-anticorps dirigés contre l'organisme du patient lui-même ; des tissus conjonctifs et du collagène, et plusieurs organes à la fois ; la recherche de ces anticorps dans le sang font partie des examens importants pour établir **le diagnostic**.

Les principales connectivites sont :

- La polyarthrite rhumatoïde
- Le lupus érythémateux systémique
- Le syndrome de Gougerot-Sjögren
- La sclérodermie systémique
- Les myopathies inflammatoires
- La connectivite mixte

Toutes ces pathologies sont des connectivites qui touchent plusieurs organes et tissus et s'expriment par des symptômes très variés et spécifiques pour chacune.



PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I
GENERALITE SUR LES CONNECTIVITES

I. Définition

Les connectivites sont un ensemble de maladies auto-immunes, avec manifestations systémiques, pouvant toucher par définition plusieurs organes. Ces maladies étaient auparavant connues sous le terme de collagénose. Actuellement, le terme de connectivite est plus généralement employé et dérive de la terminologie anglaise connective tissue disease. La polyarthrite rhumatoïde est la maladie la plus représentative des connectivites, toutefois d'autres affections tels que le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sjögren, les myopathies inflammatoires, la sclérodermie et les connectivites mixtes font également partie de cet ensemble [1].

II. Epidémiologie

Les connectivites constituent la 3^{ème} cause de morbidité dans les pays développés, avec une prévalence de 6 à 7 % dans la population générale, qui augmente avec le vieillissement de la population.

Elles sont une pathologie à faible prévalence répondant à la définition des maladies rares (<1/2000) comme les myopathies inflammatoires, la sclérodermie systémique ou le lupus systémique et plus récemment le Gougerot Sjögren, qui d'après des études épidémiologiques de grande rigueur a été classé parmi ces maladies orphelines avec une prévalence de 1 patient pour 2567 habitants [2]

Ces maladies s'observent à tout âge mais, chez la femme préférentiellement en période d'activité ovarienne, avec un pic de fréquence entre 10 et 40 ans pour le lupus érythémateux systémique et entre 30 et 50 ans pour la sclérodermie. Le syndrome de Gougerot-Sjogren touche les femmes dans 90 % des cas et s'observe surtout autour de la période de la ménopause (âge moyen lors de l'apparition du premier symptôme : 43 ans) [3].

Tableau 1 : Prévalence (pour 10 000 habitants) des MAI systémiques :

	Prévalence	Age
Polyarthrite rhumatoïde	100-400	40 ans
Lupus érythémateux aigu systémique	5-1.5 à 18	10-40 ans
Syndrome de Gougerot-Sjögren	6	40-50 ans
Sclérodermie systémique	1 à 2	40-60 ans
Myopathies inflammatoires	0.5 à 1	10 à 15 ans ; 40-60 ans
Syndrome de Sharp (ou connectivites mixtes)	0.3	20 50 ans

III. Physiopathologie

Les causes exactes de ces différentes affections restent mal connues de nos jours. Cependant elles semblent être d'origine multifactorielles, relevant de la combinaison de facteurs génétiques prédisposant et de facteurs environnementaux qui contribuent au déclenchement puis à l'entretien de l'affection.

La plupart des hypothèses pathogéniques reposent sur un mécanisme immun pathogénique déclenché par un facteur environnemental sur un terrain génétiquement prédisposé :

- Des facteurs génétiques sont présents dans le lupus érythémateux aigu systémique (LEAS) où il existe près de 10 % de formes familiales, et dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) où certains allèles HLA DR sont particulièrement fréquents (DR1 et DR4). Le déficit en certaines fractions du complément, s'accompagne de complications infectieuses mais également de maladies auto-immunes de type lupique.
- Les facteurs d'environnement sont incriminés :
 - infections virales,
 - hormones sexuelles
 - médicaments : LEAS induits (bêtabloquants), MAI induites (interféron),
 - toxiques : silice et solvants dans la sclérodermie systémique,
 - cancers : 20 % des dermatomyosites de l'adulte sont associées à un cancer et peuvent le révéler [4].

IV. Diagnostic

Les connectivites sont des maladies inflammatoires systémiques qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires et rénales. Cette variabilité clinique peut rendre difficile le diagnostic différentiel.

Ce sont les caractéristiques cliniques, comme le type et la topographie de l'atteinte cutanée ou articulaire, et leur association avec certaines atteintes viscérales, qui vont orienter le diagnostic vers une maladie particulière. Quand une connectivite est mono ou pauci-symptomatique, le diagnostic clinique peut être très difficile, voire impossible. Quand la symptomatologie est riche, le diagnostic est plus aisé mais le pronostic est généralement plus sévère. Cette approche est à la base de la construction des critères internationaux qui ont surtout pour but de classer les patients dans le cadre d'études prospectives mais peuvent servir de point de repère en pratique clinique.

Dans bien des cas, les examens biologiques constituent une aide précieuse pour préciser un diagnostic différentiel cliniquement hésitant. Ils permettent d'abord d'authentifier le syndrome inflammatoire général et de déceler une éventuelle consommation de certaines fractions du complément. Dès le stade préliminaire des investigations biologiques, certains profils protéiques

peuvent orienter le diagnostic vers une connectivite particulière. Les lésions inflammatoires sont la conséquence d'une réaction auto-immune systémique au cours de laquelle sont produits divers auto anticorps le plus souvent non spécifiques d'organes. La détection d'autoanticorps dans le sérum est une opération indispensable qui permet de distinguer les connectivites les unes des autres [4] :

- **Syndrome inflammatoire non spécifique :**

C'est le témoin de l'inflammation chronique et aussi un moyen de surveillance de l'affection. Les principaux paramètres sont :

a) La vitesse de sédimentation (VS)

Elle est presque toujours élevée lors des poussées des connectivites avec des valeurs souvent supérieures à 100 mm à la première heure. Elle régresse en période de rémission, réalisant un bon indicateur de l'activité de l'affection.

b) Protéines de l'inflammation

- Electrophorèse des protéines sériques

On note fréquemment une élévation de certaines fractions protéiques au cours des connectivites.

Tandis qu'on observe le plus souvent de façon simultanée une baisse de l'Albuminémie.

-Fibrinémie

Une hyperfibrinémie, au-dessus de 5 g/l est également un bon critère d'inflammation. Une majoration importante reflète la brutalité, la diffusion, l'intensité du processus inflammatoire

- CRP (C-réactive protéine)

C'est une bêta globuline qui n'existe pas à l'état normal, apparaissant dans le sang au cours des phénomènes inflammatoires. Elle est concordante avec l'état inflammatoire et les signes cliniques dans 85 % des cas. Elle peut demeurer positive alors même que la vitesse de sédimentation globulaire est redevenue normale traduisant la persistance de l'état inflammatoire. Toutefois elle doit toujours être confrontée à la vitesse de sédimentation globulaire (VS) car elle peut quelquefois demeurer négative malgré une inflammation manifeste (négativité au cours de poussées de LES authentiques) [4].

- **Le syndrome biologique spécifique : syndrome immunologique**

- Anticorps antinucléaires (AAN) ou facteurs antinucléaires (FAN) :

Les anticorps antinucléaires sont des outils importants pour le diagnostic mais il faut garder à l'esprit qu'ils peuvent être positifs à taux faible chez des personnes saines notamment chez des sujets âgés, et que leur présence à taux élevé ne permet d'orienter vers un diagnostic spécifique que si leur cible antigénique est précisée.

Il s'agit du test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les connectivites (tableau 2), la technique utilisée pour détecter les AAN est l'Immunofluorescence Indirecte (IFI) sur cellules Hep-2 (cellules de carcinome laryngé au rapport nucléo/cytoplasmique élevé permettant une détection optimale des AAN), les Hep-2 sont fixées sur une lame et perméabilisées pour laisser pénétrer les anticorps contenus dans le sérum après incubation avec le sérum du patient puis lavage 00000000000, la présence des AAN est révélée par l'ajout d'anticorps anti-immunoglobulines G(IgG) humaines couplés à un fluorochrome. La lecture de la lame se fait en chambre noire à l'aide d'un microscope à fluorescence. Il est à noter que la recherche des AAN sur cellules Hep-2 permet également la détection d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes cytoplasmiques parmi lesquels les ribosomes [2].

- Les AAN définis par un aspect de fluorescence et un titre :

Plusieurs aspects possibles de fluorescence :

- Homogène souvent associée à la présence d'AC anti-histone ou anti-ADN.
- Homogène à renforcement périphérique plus évocatrice de la présence d'anti -ADN.
- Mouchetée associée à la présence d'AC reconnaissant diverses nucléoprotéines solubles comme les Sm, Scl70, SSA et SSB.
- Centromérique correspondant à une réactivité dirigée contre le centromère des chromosomes au cours de la sclérodémie systémique.
- Nucléolaire au cours de la sclérodémie systémique.

-Le titre se définit par l'inverse de la dernière dilution du sérum testé pour laquelle on détecte une fluorescence : 1/160,1/320,...le seuil de positivité est 1/160

Les AAN peuvent être présents, en général a des titres faibles de 1/160 (ou 100 ou200), dans de nombreuses MAI (maladies auto-immunes) spécifiques d'organe, dans diverses maladies (ex : leucémies, cancers, infections) et chez des sujets sains (5% des sujets sains ont des ANN a 1/160).

-Donc test très sensible mais très peu spécifique : ils sont principalement utilisés pour le dépistage [2].

Tableau2 : Fréquence de la positivité des AAN certaines connectivites

Maladie	Prévalence AAN(%)
Lupus systémique	>99
Sclérodémie systémique	50 à 96
Sd de Sjögren	40 à 70
Myopathies inflammatoires	30 à 60
Polyarthrite rhumatoïde	30 à 70

CHAPITRE II

Principaux types des connectivites

Nous allons donc énumérer les différents types de connectivites par ordre de fréquence :

- I. Polyarthrite rhumatoïde
- II. Lupus érythémateux systémique
- III. Syndrome de Gougerot Sjögren
- IV. Sclérodermie systémique
- V. Myopathies inflammatoires
- VII. Les connectivites mixtes

I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I.1 Introduction et définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle est classiquement intégrée dans le groupe des maladies auto-immunes et des connectivites.

C'est une affection très hétérogène, ce qui explique les difficultés de la prise en charge thérapeutique. Certaines PR s'avèrent très bénignes, d'autres au contraire sont d'une agressivité redoutable et résistent aux divers traitements. L'organe cible de la PR est le tissu synovial, siège de la réaction inflammatoire et auto-immune. La synoviale s'épaissit, constituant le panus rhumatoïde caractéristique. Le panus rhumatoïde constitue d'un infiltrat lympho-plasmocytaire et synoviocytes hyperplasiques. Il se caractérise par son caractère agressif qui conduit plus ou moins rapidement à la destruction des structures articulaires [5].

I.2 Épidémiologie

La PR est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle peut apparaître à n'importe quel âge mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans. À cet âge, la prédominance féminine est très marquée : 4 femmes pour 1 homme. Cette différence de sexe s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans. Elle est deux à trois fois plus fréquente dans la descendance d'un patient atteint de la maladie, mais la PR n'est pas une maladie génétiquement transmissible [5].

La Prévalence de la PR en Europe est estimée entre 0,5 et 1 % de la population générale. L'incidence de la maladie est évaluée en Suisse autour de 0,01 % par an. La PR pose un véritable problème de santé publique. Plus de la moitié des malades vont être obligés d'arrêter leur activité professionnelle [5].

I.3 Physiopathologie

Les mécanismes lésionnels sont encore incomplètement connus, malgré des progrès considérables concernant les mécanismes à l'origine de la destruction articulaire. Mais la cause de l'initiation de l'inflammation demeure inconnue

La synovite est la lésion initiale

Elle va aboutir à des lésions du cartilage. Ces lésions sont irréversibles, d'où l'importance d'agir tôt dans le cours de la maladie. L'expression clinique de la synovite rhumatoïde peut être précédée de plusieurs années par l'apparition d'auto-anticorps. Outre le facteur rhumatoïde, anticorps dirigé contre le fragment Fc des immunoglobulines, les ACPAs sont caractéristiques de la PR, ces anticorps étant trouvés chez 60 à 70 % des patients. Les ACPAs sont dirigés contre des peptides citrullinés, c'est-à-dire dont certaines résidus arginine ont été transformés en citrulline par une réaction de déimination, les mécanismes par lesquels des protéines du soi sont modifiées

en protéines citrullinées. La persistance de l'inflammation au sein de la membrane synoviale favorise les lésions articulaires par différents mécanismes :

Mécanismes enzymatiques non spécifiques par production en large quantité d'enzymes protéolytiques (métalloprotéines dont les collagénases) qui dégradent le cartilage ;

Mécanismes immunologiques à médiation humorale avec production de facteurs rhumatoïdes (FR) (immunoglobulines anti-IgG) ; d'anticorps anti-peptides citrullinés ;

Mécanismes immunologiques à médiation cellulaire avec hyperactivité des Lymphocytes T CD4+ (inducteurs) dans la membrane synoviale ;

Mécanismes faisant intervenir diverses cytokines, en particulier IL-1, TNF- α et IL-6 par leurs actions sur l'inflammation et la production d'enzymes protéolytiques (collagénases, stromelysines), IL-8 par son action sur les polynucléaires neutrophiles. Les cytokines pro inflammatoires, TNF- α et IL-1, jouent un rôle essentiel dans l'activation des collagénases [5].

I.4 Diagnostic

➤ Clinique :

Le diagnostic doit être fait le plus précocement possible, en particulier avant la destruction articulaire. C'est à ce stade qu'un traitement a des chances d'être efficace. Il faut totalement opposer deux tableaux :

-au début, le diagnostic est difficile à poser : les diagnostics différentiels sont nombreux, mais le traitement peut être efficace ;

-tardivement, le diagnostic est le plus souvent évident, mais le traitement est difficile.

1. Polyarthrite rhumatoïde au début

Le diagnostic est avant tout clinique, repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique.

1.1 Modes de début

-Il s'agit, dans la majorité des cas (70 %), d'une **oligoarthrite distale** d'apparition progressive intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes (surtout la 2ème ou la 3ème) ou interphalangiennes proximales, parfois les avant-pieds. Les articulations concernées sont douloureuses, partiellement enraidies. Le rythme des douleurs est caractéristique d'un rhumatisme inflammatoire : nocturnes, réveillant les malades, elles sont maximum le matin au réveil, entraînant un enraidissement articulaire qui cède dans la matinée. L'atteinte articulaire est fixe et relativement symétrique. Les signes cliniques objectifs sont discrets. Ils sont plus nets le matin qu'en fin de soirée. Les articulations concernées sont parfois légèrement enflées, les doigts prennent un aspect " en fuseau " très évocateur (figure 1). Il n'y a que très rarement une atteinte des interphalangiennes distales. Des signes généraux avec discrète altération de l'état général,

fébricule à 38°, amaigrissement et surtout asthénie, sont fréquents. Dans certains cas l'atteinte articulaire peut commencer par les genoux ou les coudes [5].

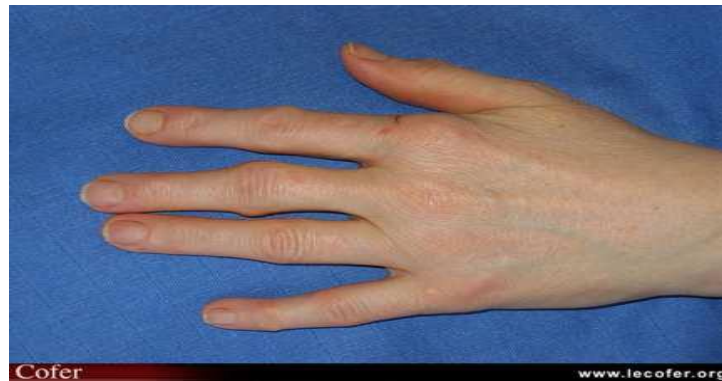


Figure 1 : Aspect en fuseau des IPP (source : RDP 2005)

- Dans 20 % des cas environ, la PR commence comme **une polyarthrite aiguë fébrile** avec importante altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux.

- D'autres modes de début sont possibles mais plus rares :

L'atteinte rhizomélique touchant les hanches et les épaules (5% des cas), toujours après la soixantaine, posant un problème diagnostique difficile avec la pseudo-polyarthrite rhizomélique.

Une monoarthrite (poignets ou genoux surtout) peut précéder l'apparition d'une PR de plusieurs mois ou même de plusieurs années. Au début il faut éliminer une atteinte infectieuse (une arthrite infectieuse)

Des manifestations articulaires inflammatoires intermittentes mono ou oligoarticulaires : Le rhumatisme palindromique peut en effet, dans 25 % des cas environ, correspondre au mode de début d'une PR. Il s'agit d'accès généralement monoarticulaires, très inflammatoires, d'évolution spontanément régressive en 24 ou 48 heures sans séquelles mais récidivants.

Des polyarthralgies sans signes objectifs persistant pendant plusieurs mois.

Un début après un traumatisme : exceptionnellement la PR peut apparaître au décours d'un traumatisme.

La PR peut exceptionnellement commencer par des **manifestations extra-articulaires isolées** : vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïdes.

-Manifestations tendineuses

Dans tous les cas il faut rechercher une atteinte tendineuse. En effet les ténosynovites, fréquentes au début de la PR, ont une grande valeur diagnostique. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts, constituant alors une tuméfaction mobile avec les tendons sur le dos du poignet, les fléchisseurs des doigts, déterminant volontiers un syndrome du canal carpien, ou le tendon de l'ulnaire postérieur, cette dernière localisation étant particulièrement évocatrice ou, plus rarement, les longs fibulaires [5].

➤ Paraclinique

À ce stade, au début de la maladie, le bilan complémentaire n'apporte pas d'éléments spécifiques, et le diagnostic est avant tout clinique :

1. Examens biologiques sanguins**1.1 Syndrome biologique inflammatoire**

-Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), et/ou de la C Réactive protéine (CRP). 10% des PR ont une VS normale mais cela n'élimine pas le diagnostic.

-L'électrophorèse sérique objective une augmentation des alpha-2 et, parfois, des gammaglobulines.

- Il existe parfois une anémie modérée, normo ou hypochrome, hyposidérémique, d'origine inflammatoire.

- Dans 25 % des cas environ, on note une hyperleucocytose avec polynucléose et parfois éosinophilie, La leuco-granulopénie est plus rare, Une hyperthrombocytose est bien corrélée à l'état inflammatoire articulaire [5].

1.2 Facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE.

- Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM qui sont seuls agglutinants.

- Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiviserait secondairement. Cependant plusieurs études de cohortes récentes retrouvent une positivité élevée dès le début de la maladie. La présence d'un taux significatif de FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic.

- Chez certains patients le FR peut être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant le début de la PR. Cependant on peut trouver du FR chez des sujets qui ne développeront jamais de PR.

-A la phase d'état le FR est présent dans 70 à 85 % des cas, ce qui correspond aux PR dites "séropositives" par opposition aux PR " séronégatives " chez lesquelles il n'y a pas de FR décelable.

-De plus les PR graves ayant des signes extra-articulaires sont presque toujours très fortement séropositifs.

- La présence de FR est loin d'être synonyme de PR ; elle n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic. La spécificité du FR varie en fonction du contexte clinique ; elle est forte

en présence d'un tableau de polyarthrite faible en son absence. On trouve en effet du FR dans de nombreuses situations pathologiques, notamment au cours de certaines connectivites et surtout du syndrome de Gougerot-Sjögren où le titre de FR est particulièrement élevé (souvent très supérieur à celui observé au cours de la PR), de maladies infectieuses (présence transitoire) et chez des sujets normaux, surtout après 65 ans. Certains isotypes des FR auraient un intérêt pronostique [5].

1.3 Anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA)

Ces anticorps ont été d'abord connus sous le terme d'anticorps anti-kératine et d'anticorps anti-périnucléaire. La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR pourrait augmenter la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test. Enfin, comme pour le FR on a mis en évidence des anticorps anti-CCP dans le sérum de patients des mois et même des années avant le début de la PR. La recherche d'ACPA au même titre que celle du FR doit actuellement faire partie du bilan biologique initial de tout rhumatisme inflammatoire périphérique débutant [5].

1.4 Anticorps antinucléaires

La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique. On trouve dans la PR des AAN dans 15 à 30 % des cas, à un titre généralement assez faible. Les anticorps anti-ADN natif, caractéristiques de la maladie lupique sont très rares au cours de la PR. Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont exceptionnels dans la PR sauf en cas de syndrome de chevauchement. Les PR ayant des AAN s'accompagnent plus fréquemment de manifestations extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de Gougerot-Sjögren). Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires [6].

2. Liquide synovial

Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules et constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois la formule est à prédominance lymphocytaire. On peut retrouver du FR dans le liquide synovial mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang. Le taux de complément et de certaines de ses fractions est bas à cause de sa consommation par les complexes immuns mais le dosage du complément synovial n'a pas d'intérêt clinique.

2.1 Histologie synoviale

La biopsie est généralement utile dans la monoarthrite pour éliminer une origine infectieuse, Met en évidence, le plus souvent, des lésions de synovite subaiguë non spécifique. Sont évocateurs : l'hyperplasie des villosités et des couches bordantes, la néovascularisation et l'infiltrat lymphoplasmocytaire formant des nodules périvasculaires [5].

3. Examen radiographique

Les radiographies comportent systématiquement au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire. En fonction de l'atteinte, d'autres clichés radiographiques articulaires peuvent être proposés. Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence. Il n'y a pas à ce stade, sauf exception, de modifications radiographiques spécifiques. Elles n'apparaîtront que plus tard, lorsque le pannus aura progressivement détruit les structures articulaires. On note parfois sur les radiographies une tuméfaction des parties molles ou une simple déminéralisation épiphysaire "en bande" métacarpo-phalangienne qui n'est pas spécifique, ou encore plus rarement l'érosion de l'extrémité antérieure du 5ème métatarsien, très évocatrice [7].

4. Autres techniques d'imagerie

L'échographie et l'IRM articulaires sont actuellement en plein développement pour améliorer le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la PR. Les deux techniques apparaissent plus sensibles que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire et plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses. De plus, l'IRM précoce pourrait avoir un intérêt pronostique. L'œdème articulaire pourrait prédire la destruction articulaire ultérieure. L'échographie ostéo-articulaire est très opérateur dépendant et nécessite un appareillage performant et l'accessibilité de l'IRM reste encore difficile. Néanmoins, il est fort probable que l'échographie et l'IRM deviennent dans les années à venir des techniques de référence dans la PR. L'IRM est de plus en plus utilisée dans les études thérapeutiques [8].

➤ **Diagnostic de la PR au début**

Le diagnostic d'une PR débutante est cependant difficile. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, de nouveaux critères à la fois de classification et de diagnostic viennent d'être élaborés par l'ACR et l'EULAR et seront publiés en 2010 [5].

(ANNEXE 01)

2. La phase d'état

2.1 Manifestations articulaires à la phase d'état

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaissement considérable de la synoviale et secondairement des lésions ligamentaires et ostéo-cartilagineuses et des déformations irréversibles. Les déformations articulaires de la PR sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques. Seuls le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais touchés.

-L'**atteinte des mains** est la plus fréquente et souvent inaugurale (90% des cas). Les déformations classiques les plus caractéristiques à la main sont la déviation cubitale des doigts “en coup de vent”(figure 2), la déformation en “col de cygne” (figure 3)qui touche plus particulièrement l'index et le médus, la déformation en boutonnière (figure 4) qui est particulièrement fréquente (36 à 64% des patients), la déformation du doigt en “maillet” ou en marteau est plus rare, enfin l'atteinte du pouce est particulièrement fréquente (60%) prenant soit l'aspect du pouce en “Z” (figure 5) liée à l'arthrite métacarpo-phalangienne, soit l'aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne [5].



Figure02: déviation cubitale des doigts en -coup du vent



Figure03 : déformation en col de cygne



Figure 04 : déformation en boutonnière



Figure 05 : pouce en 'Z'

-**Les poignets** sont le siège d'une arthrite dans plus de 70% des cas, avec une atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure, luxation de la styloïde cubitale et arthrite radio-carpienne favorisant la limitation articulaire et l'instabilité douloureuse du carpe [5].

-**L'atteinte des pieds** survient chez 90% des patients. Les arthrites métatarso-phalangiennes sont souvent inaugurales, entraînant progressivement un avant-pied plat puis rond avec subluxation ou

luxation plantaire des métatarsiens. Des arthrites talo-naviculaires et sous-taliennes sont également fréquentes, souvent plus tardives et très douloureuses, gênant la marche. L'atteinte tibio-tarsienne est plus rare mais douloureuse et source d'instabilité [5].

-Les genoux sont touchés dans plus de la moitié des cas, avec une arthrite prédominante dans le compartiment fémoro-tibial externe. On observe parfois un kyste du creux poplité qui peut parfois se rompre et donner un tableau "pseudo-phlébitique" mais qui se complique rarement de compression veineuse [5].

-Les épaules sont également fréquemment touchées, avec initialement une synovite scapulo-humérale et souvent une bursite sous-deltoïdienne entraînant non seulement des lésions cartilagineuses puis osseuses mais également des lésions périarticulaires, notamment de la coiffe des rotateurs [5].

-Les coudes sont touchés dans 40% des cas environ. Leur atteinte s'accompagne d'une attitude antalgique en flexion [5].

-La coxite rhumatoïde est retrouvée dans environ 15% des cas. Il s'agit d'une localisation particulièrement grave du point de vue fonctionnel et souvent peu accessible aux traitements généraux ou locaux [5].

-Le rachis cervical est intéressé dans près de 40% des cas et surtout dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires. L'arthrite de la charnière cervico-occipitale est la plus classique. Il peut s'agir d'une arthrite occipito-atloïdienne et surtout atloïdo-axoïdienne qui peut se traduire par des douleurs cervicales hautes ou par une luxation atloïdo-axoïdienne secondaire à la destruction du ligament transverse et souvent asymptomatique, cette lésion, surtout si elle est instable, peut entraîner une compression médullaire cervicale haute. Le dépistage de l'atteinte cervico-occipitale est nécessaire par une radiographie du rachis cervical de face bouche ouverte et de profil avec cliché dynamique, plus rarement il existe une atteinte du rachis cervical moyen ou bas.

-Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elle favorise les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts, elles sont également fréquentes au pied, favorisant là aussi douleur et déformation [5].

2.2 Aspects radiographiques

L'exploration radiographique standard est primordiale dans la PR. Elle fournit des renseignements diagnostiques et pronostiques, surtout pour le suivi des patients. Elle permet en effet d'apprécier la sévérité de la dégradation articulaire. Elle doit être effectuée systématiquement dès le début de la maladie puis régulièrement en fonction de l'évolutivité (tous les 6 mois la première année puis tous les ans les 3 premières années) [7]. L'évolution radiographique est

relativement linéaire mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie. Les signes élémentaires articulaires caractéristiques de la PR comportent au début un épaissement des parties molles, une augmentation de la transparence radiologique épiphysaire, l'ostéoporose en bande" Ensuite apparaissent les érosions périarticulaires puis des géodes intra-osseuses juxta-articulaires caractéristiques et secondairement le pincement de l'interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage. L'association des érosions et des géodes osseuses et du pincement de l'interligne articulaire va contribuer à la destruction de l'articulation qui fait toute la gravité de la PR, notamment dans les formes sévères [8].

2.3 Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus. Certaines localisations peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Ces manifestations systémiques s'observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives, ayant des anticorps antinucléaires [5].

2.3.1 Les signes généraux

Une fébricule, une asthénie particulièrement fréquente et un amaigrissement peuvent parfois s'observer dans les PR sévères en poussée [5].

2.3.2 Nodules rhumatoïdes

Ce sont les manifestations extra-articulaires les plus fréquentes, s'observant chez 10 à 20 % des malades. Rarement présents au début de la maladie ils apparaissent le plus souvent au bout de quelques années d'évolution. Ils siègent surtout à la face postérieure de l'avant-bras et du coude ou en regard de l'olécrane, parfois au sein d'un hygroma du coude, aux doigts où ils sont souvent multiples et petits, plus rarement au tendon d'Achille, aux pieds, au cuir chevelu, aux genoux, au sacrum, aux ischions, aux épaules . Des localisations viscérales sont classiques mais rares (poumon, œil, cordes vocales, valves cardiaques, etc.). Ces nodosités sont souvent stables ; parfois elles augmentent lentement de volume ou au contraire diminuent voire disparaissent spontanément ou sous l'effet du traitement de la PR. Certains médicaments comme le méthotrexate peuvent favoriser leur développement. L'ouverture à la peau avec risque d'infection est rare.

Leur exérèse chirurgicale n'est nécessaire que pour des impératifs esthétiques ou plus rarement fonctionnels [5].

2.3.3 Vascularite rhumatoïde

Des lésions de vascularite sont fréquentes à l'autopsie. Par contre la vascularite rhumatoïde cliniquement parlante est rare, évaluée à environ 1% des malades atteints de PR. Les lésions atteignent surtout les artérioles, parfois aussi les veinules. On en distingue plusieurs variétés, parfois associées chez un même malade ; elles pourraient représenter des stades évolutifs d'une

même lésion. La vascularite leucocytoclasique est la plus fréquente. Une endartérite fibreuse oblitérante est plus rarement observée aux doigts ou dans la synoviale. Elle est proche des lésions observées dans la sclérodermie. La vascularite rhumatoïde semble être due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire. Ces patients ont fréquemment des complexes immuns circulants contenant du facteur rhumatoïde, une cryoglobulinémie ou une baisse du complément sérique. Des dépôts de complexes immuns dans les parois vasculaires sont habituellement retrouvés en immunofluorescence sur les biopsies cutanées. La vascularite rhumatoïde complique surtout des polyarthrites anciennes, nodulaires et destructrices, Les manifestations cutanées sont pratiquement constantes. Elles comportent de micro-infarctus digitaux péri-unguéaux caractéristiques, des ulcères profonds “ à l'emporte-pièce ” d'apparition brutale, une livedo réticulaire, une éruption maculo-papuleuse, un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils. Des neuropathies périphériques proches des lésions observées dans la périartérite noueuse sont classiques et traduisent souvent une vascularite sévère [5].

2.3.4 Atteintes neuromusculaires

Elles comprennent :

- L'irritation ou la compression d'un nerf dans un canal ostéo-fibreux : médian (canal carpien), cubital (gouttière épitrochléenne), nerf tibial postérieur (canal tarsien), nerfs collatéraux des orteils (espace inter-métatarsien), sciatique poplitée externe (kyste poplitée).
- Une atteinte du rachis cervical peut se compliquer d'une compression médullaire.
- Des myalgies, une amyotrophie sont fréquentes, une myosite vraie est rare [5].

2.3.5 Manifestations hématologiques

- L'anémie est fréquente. Son degré est habituellement corrélé avec l'activité de la maladie. Il s'agit habituellement d'une anémie inflammatoire avec ferritinémie élevée.
- Des adénopathies sont retrouvées à l'examen clinique dans environ 30% des PR.
- Un syndrome d'hyperviscosité est exceptionnel.
- Le syndrome de Felty comprend, associée à la PR, une splénomégalie isolée et une leuconéutropénie.
- La lymphocytose à larges lymphocytes granuleux (LGL) ou “pseudo-syndrome de Felty” est constituée d'une prolifération médullaire et sanguine de lymphocytes T ayant habituellement le phénotype CD3+, CD8+, CD57+. La prolifération lymphocytaire T est monoclonale [5].

2.3.6 Manifestations pleuro-pulmonaire

Des infections pleuropulmonaires sont particulièrement fréquentes sur ce terrain, favorisées par le traitement de fond et la corticothérapie [9]. Des manifestations pleuropulmonaires spécifiques sont rares mais peuvent être inaugurales : pleurésie rhumatoïde, fibrose pulmonaire interstitielle

diffuse, nodules rhumatoïdes pulmonaires, le syndrome de Caplan-Colinet est décrit chez des mineurs atteints de PR présentant de volumineux nodules des deux champs pulmonaires dont l'étude histologique peut révéler au centre des particules de silice, la bronchiolite oblitérante est rare mais très sévère, un syndrome pneumo-rénal a été décrit [9]. Les PID sont plus rares et plus volontiers retrouvées chez les hommes tabagiques avec un taux élevé de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires. Les symptômes ne sont pas spécifiques (toux sèche, dyspnée) et des râles crépitants peuvent être entendus aux bases en cas de PID avancée. L'hippocratisme digital et les signes de cœur pulmonaire chronique sont rares et souvent dans les formes évoluées [9]. Enfin des bronchiectasies sont plus fréquemment rencontrées chez les sujets atteints de PR que dans la population générale [5].

2.3.7 Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque de la PR a rarement une traduction clinique. Les cardiopathies peuvent intéresser les 3 tuniques, plus fréquemment le péricarde.

-**La péricardite** à expression clinique est moins fréquente, retrouvée dans environ 2% des cas. Le pronostic est habituellement satisfaisant.

-**L'atteinte du myocarde** serait plus fréquente dans la PR que chez les sujets témoins.

-**L'atteinte de l'endocarde** est classique mais rare. Le pronostic de l'insuffisance aortique est particulièrement sévère.

Si les atteintes cardiaques spécifiques de la PR sont peu fréquentes, le risque cardiovasculaire de la PR lié en grande partie à l'inflammation systémique est maintenant bien documenté et représente le premier facteur de mortalité de cette maladie [5].

2.3.8 Atteinte oculaire et orl

Il existe des atteintes oculaires spécifiques de la PR : La sclérite est la plus fréquente, surtout dans les formes sévères, séropositives, nodulaires avec autres manifestations extra-articulaires. L'évolution est longue et souvent difficile. Des atteintes des cartilages laryngés sont rares mais classiques [5].

2.3.9 Atteinte rénale

Les complications rénales de la PR sont pratiquement toujours d'origine iatrogène ou secondaire à une amylose. Il a cependant été décrit des glomérulonéphrites mésangiales ou extra-membraneuses et plus rarement des glomérulonéphrites prolifératives nécrosantes ou des néphropathies interstitielles [5].

2.3.10 Amylose et PR

L'amylose est une complication classique de la PR. Il s'agit d'une amylose AA dite "secondaire" qui est retrouvée dans environ 15% des cas aux autopsies. Cliniquement l'amylose

est par contre beaucoup plus rare et se manifeste surtout par une atteinte rénale avec, au début, une protéinurie puis, secondairement, un syndrome néphrotique et enfin une insuffisance rénale progressive [5].

2.3.11 Manifestations dermatologiques

En dehors des lésions de vascularites il faut citer : l'érythème vermillon des paumes des mains, le syndrome des ongles jaunes non spécifique, le phénomène de Raynaud rencontré chez environ 10 % des patients [5].

2.3.12 Ostéoporose

Le fait d'avoir une PR représente pour une femme un facteur de risque de développer une ostéoporose. Des études récentes concordantes prouvent que la densité minérale osseuse diminue significativement au rachis lombaire dans la PR et ceci dès la première année d'évolution, cette ostéoporose favorisée par la PR semble indépendante de l'ostéoporose cortico-induite [5].

2.3.13 Syndrome de Gougerot-Sjogren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquent dans la PR, il est retrouvé par des explorations systématiques chez 10 à 30% de patients. Les symptômes cliniques sont un peu plus rares, et sont surtout la traduction de la sécheresse oculaire. Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR est plus bénin que le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, avec notamment moins d'hypertrophies parotidiennes et de manifestations extraglandulaires. Les formes sévères sont rares. Le risque de lymphome serait cependant comparable au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Enfin le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR paraît associé à un terrain génétique différent du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif classiquement lié à l'haplotype HLA B8 DRB1*03 [5].

I.5 Evolution et pronostic

La PR une fois installée tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cette extension se fait souvent à l'occasion des poussées évolutives au cours desquelles des articulations jusqu'alors indemnes sont atteintes tandis que celles déjà intéressées s'aggravent. Ces poussées successives sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives voire de rémissions vraies. Cependant certains facteurs déclenchants ont parfois été observés. Il peut s'agir d'infections intercurrentes, de traumatismes ou souvent de chocs ou de conflits psychologiques. La PR est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre :

- Il existe des formes sévères avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, soit par la présence d'un handicap fonctionnel.

- A l'opposé la PR peut être bénigne pouvant soit guérir complètement soit entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales, voire inexistantes même après de longues années d'évolution.

- Certaines formes graves où cette évolution est beaucoup plus rapide, aboutissant en un à deux ans à une polyarthrite généralisée, très inflammatoire, souvent très destructrice. Ce sont souvent ces formes qui se compliquent de vascularite et de manifestations extra-articulaires graves.

- **La Sévérité de la polyarthrite rhumatoïde**

La notion de bénignité et de sévérité d'une PR n'obéit pas à une définition unanimement admise. Il n'existe pour le moment aucun consensus sur ce point. Selon les études et les auteurs, la sévérité d'une PR est définie en fonction de la mort du patient, de la survenue de manifestations extra-articulaires, de l'importance de la dégradation cartilagineuse et osseuse évaluée sur les clichés radiographiques, sur le degré du handicap fonctionnel, sur la nécessité d'avoir recours à une intervention chirurgicale ou encore sur l'incapacité à travailler. La mortalité qui est bien sûr un critère de sévérité est difficile à prendre en compte dans cette maladie d'évolution chronique et variable car si, globalement, la PR diminue l'espérance de vie des patients, le taux de mortalité standard n'est environ que de deux. Le degré de handicap fonctionnel et les lésions radiologiques sont les critères les plus fréquemment utilisés et probablement les plus pertinents pour le moment. Néanmoins ces critères ne sont pas parfaitement satisfaisants actuellement puisque, par exemple, le handicap est mesuré par des échelles fonctionnelles telles que le score HAQ (ANNEXE 02), qui ne traduisant pas forcément idéalement le degré de handicap. Les critères radiographiques, s'ils traduisent bien l'importance de la dégradation osseuse et cartilagineuse peuvent également être critiqués d'une part parce-que les méthodologies utilisées dans les études sont souvent variables et d'autre part parce-que la signification d'une PR "érosive" n'est pas forcément claire. Quoiqu'il en soit, la plupart du temps, la sévérité de la PR fait référence soit au degré de handicap, soit au développement de lésions radiographiques et lorsque l'on parlera de facteurs prédictifs de sévérité, il faut préciser de manière claire à quels critères de sévérité on fait référence [5].

- **L'activité de la polyarthrite rhumatoïde**

L'activité de la PR s'évalue habituellement en utilisant le score DAS 28 élaboré par l'EULAR. Le DAS 28 est recommandé en pratique courante, se fait sur 28 sites articulaires (10 métacarpo-phalangiennes, 8 inter phalangiennes proximales des mains, 02 inter phalangiennes du pouce, 02 poignets, 02 genoux, 02 coudes, 02 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation, le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique.

L'activité des arthrites doit être évaluée tous les 01 à 03 mois tant que la rémission n'a pas été obtenue [5].

- Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante :

$$\text{DAS 28} = [0,56 \sqrt{\text{T28}}] + [0,28 \sqrt{\text{Sw28}}] + [0,7 \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

T28 : articulations douloureuses Sw28 : articulations tuméfiées

- Définition du niveau d'activité avec le DAS 28 :

-une PR en rémission se définit par un score de DAS 28 < 2,6 ;

-une PR de faible niveau d'activité se définit par un score de DAS 28 \leq 3,2 ;

-une PR « active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 ;

- une PR « modérément active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 et \leq 5,1 ;

- une PR « très active » se définit par un score de DAS 28 > 5,1.

Des rémissions sont fréquentes au cours de la PR. Elles surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer de quelques mois à plusieurs années. En dépit de cette apparente guérison, une nouvelle poussée peut toujours survenir. Ainsi, chez un malade recevant un traitement de fond, il est impossible de déterminer si la rémission est spontanée ou consécutive à ce traitement. Plusieurs études ont montré qu'il existait un risque indéniable de déclencher une nouvelle poussée si l'on arrêta un traitement de fond chez un malade en rémission. D'autres événements peuvent favoriser une rémission et tout particulièrement la grossesse pendant laquelle une rémission est notée dans plus de 75 % des cas dès la fin du premier trimestre, permettant l'arrêt des thérapeutiques. Par contre, classiquement, il existe une reprise évolutive de la maladie en moyenne 6 semaines après l'accouchement mais parfois très précocement [5].

- **Scores pronostiques dans la polyarthrite rhumatoïde**

Afin d'améliorer les performances des approches prédictives dans la PR, des analyses multifactorielles récentes ont essayé de combiner certains de ces paramètres pronostiques. En particulier, la combinaison de paramètres tels que la vitesse de sédimentation globulaire ou la protéine C réactive, le facteur rhumatoïde, les anti-CCP, le score radiologique initial voire les gènes HLA permettent d'estimer avec une précision de l'ordre de 80 à 90 % l'évolution ultérieure de la PR [5].

Facteurs prédictifs de l'évolution radiologique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde :

Nombre d'articulations atteintes
Nodules rhumatoïdes et manifestations extra-articulaires
Marqueurs biologiques d'inflammation (VS, CRP) ++

Facteur rhumatoïde positif ++
Positivité des anticorps anti-filaggrine (anti-CCP) ++
Gènes HLA DRB1*04, surtout si présent sur deux allèles +
Erosions articulaires précoces +++

➤ **Facteurs de mauvais pronostic**

- Érosions osseuses précoces
- Niveau élevé de syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP)
- Nombre élevé d'articulations gonflées
- Présence de facteur rhumatoïde et d'ACPA, particulièrement en cas de taux élevés (≥ 3 N)
- Activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARDa
- Échec de ≥ 2 csDMARDsa.

II. LUPUS ERYTHEMATEUSE SYSTEMIQUE

II.1 Introduction et définition

Le lupus systémique (LES), ou lupus érythémateux systémique (LES), est une maladie systémique protéiforme, spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Le LES s'associe parfois au syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) caractérisé par la survenue de thromboses récidivantes et/ou d'événements obstétricaux et la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) [2].

II.2 Epidémiologie

La prévalence est estimée entre 50 et 250 cas pour 100 000 habitants, elle est plus forte dans la population noire. Le lupus touche principalement les femmes jeunes en âge de procréer, entre 20 et 40 ans, avec 9 femmes atteintes pour un homme [10]. L'étude épidémiologique nationale utilisant les données nationales de santé (SNIIRAM et PMSI), effectuée par le CRM « Lupus, SAPL et autres maladies auto-immunes rares », a permis d'estimer l'incidence et la prévalence du lupus systémique, en France. La prévalence était en 2010 de 41/100 000 et l'incidence à 3 à 4 nouveaux cas annuels pour 100 000 [11].

II.3 Physiopathologie

Comme pour beaucoup de maladies auto-immunes, la survenue d'un LES est liée à la rencontre entre un terrain génétique favorisant et un contexte environnemental particulier [2]

1. Les facteurs favorisants :

1.1 Prédilection génétique du lupus systémique

L'importance du terrain génétique est confrontée par la concordance entre jumeaux qui est d'environ 5% pour les paires dizygotes et de 25% pour les paires monozygotes. De plus, 10% des patients atteints d'un LES ont au moins un autre membre de leur famille atteint d'une forme de maladie lupique. Les anomalies génétiques identifiées dans le LES sont d'ordres polygéniques. Les études de type Genome-wide Association étudiées sur le génome entier ont permis de découvrir plusieurs loci de prédisposition au LES. Les gènes connus codent des protéines impliquées dans le système immunitaire et peuvent être regroupés arbitrairement en 5 catégories : cellules dendritiques et système des interférons ; fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal ; transformation des complexes immuns et immunité innée ; cycle cellulaire ; apoptose et métabolisme cellulaire ; régulation de la transcription. IL s'agit par exemple des gènes des récepteurs pour la portion constante (FC) des IgG, des gènes des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) de Classe 2 (DR2 et DR3) du gène de la molécule de Co-stimulation inhibitrice Programmed cell death 1 (PDCD1), ou du gène Interferon Regulatory factor -5 (IRF-5), molécule contrôlant la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Chez l'homme ; quelques mutations monogéniques prédisposent au développement d'un LES. C'est le cas des

déficits en l'un des composants de la voie classique du complément (C1q, C2, C4) : Le déficit en C1q est responsable d'une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns avec une accumulation d'autoantigènes (autoAgs) nucléaires. Le déficit en C4 est associé à une altération de la déplétion des lymphocytes B autoréactifs [2].

1.2 Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs externes sont connus comme pouvant favoriser le développement du LES :

- Rayons ultra-violetes qui favorisent l'apoptose des kératinocytes ;
- Virus (notamment virus Epstein-Barr EBV), activateurs polyclonaux dont certains antigènes ont des homologies de séquences avec les protéines du soi (virus EBV et antigène Sm par exemple) ;
- Médicaments (minocycline, carbamazépine, interféron, anti-TNF, bêtabloquants)
- Facteurs hormonaux : œstrogènes ;
- Silice

Ces facteurs externes n'enclenchaient la réaction lupique que si le système immunitaire y est génétiquement prédisposé [2].

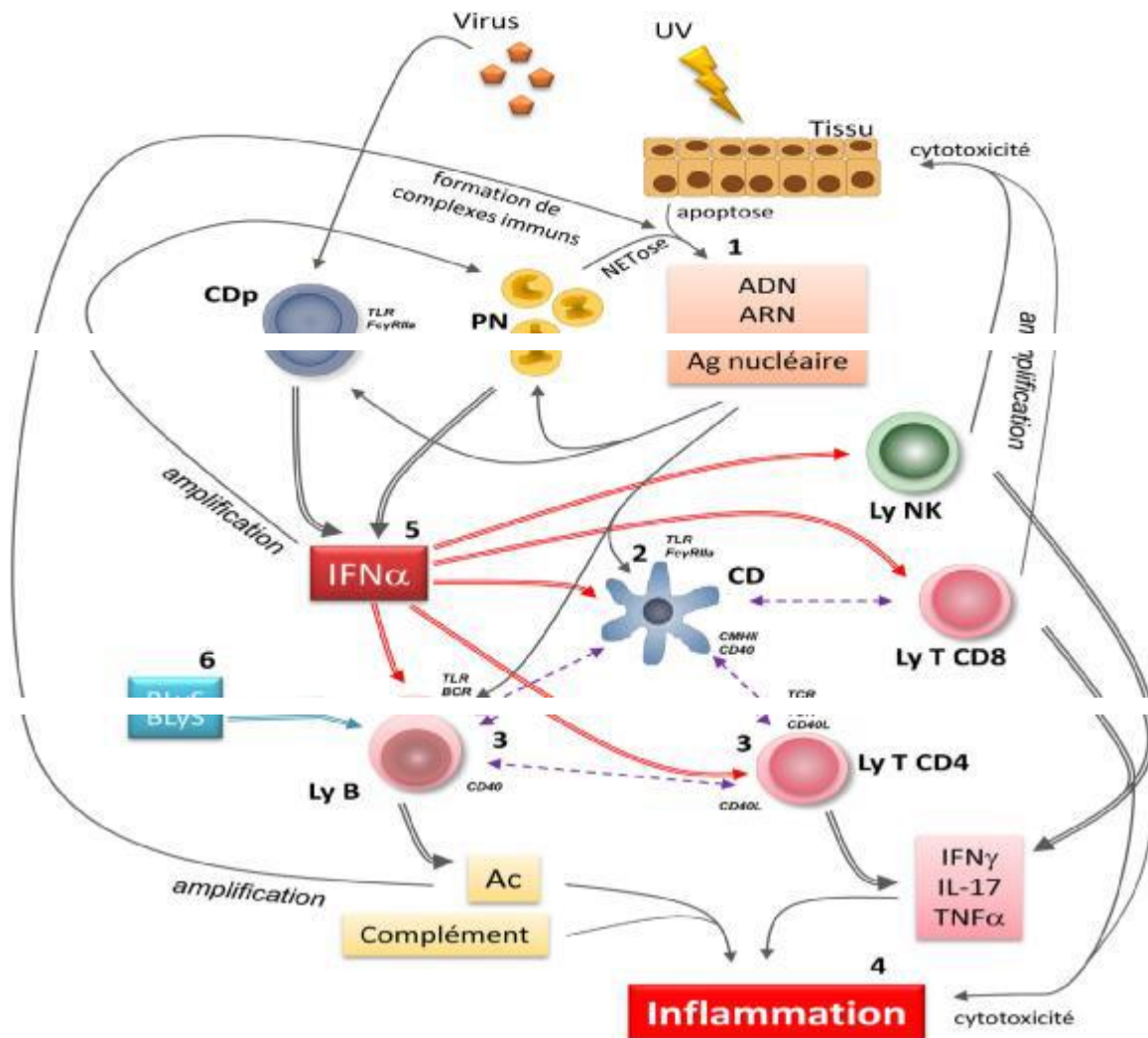
2. Schéma simplifié de la physiopathologie du lupus systémique

On peut résumer les phénomènes physiopathologiques du lupus comme suit :

-les anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale :

- (1) un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des CI). Les polynucléaires neutrophiles sont une autre source d'autoantigènes par le biais de la formation des NETs ;
- (2) les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T autoréactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'autoanticorps par les lymphocytes B ;
- (3) les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de Co stimulation ;
- (4) le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ;
- (5) l'IFN-alpha est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires ;

- (6)BLyS augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive ;
- des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place [12].



II.4 Diagnostic

➤ Clinique :

La maladie peut intéresser n'importe quel organe (peau ou SNC ou cœur ...) de façon isolé ou simultané ou progressif [2]. En raison du polymorphisme du LES, la présentation d'une forme typique est impossible.

1. Les signes généraux

Ils peuvent être présents en cas de poussées évolutives (notamment en présence d'une sérite ou d'un syndrome d'activation macrophagique), mais ils sont inconstants et une atteinte viscérale grave peut survenir sans fièvre, ni altération de l'état général. Une fièvre isolée peut être un signe d'évolutivité de la maladie ou de complication infectieuse, plus fréquent chez ces patients [2].

2. Manifestation dermatologique 80%

Les manifestations dermatologiques observées dans le lupus systémique sont variées [13].

2.1 Les lésions cutanées spécifiques ou lupiques :

Elles prédominent sur les zones exposées en raison de leur fréquente photosensibilité [2]. Elles sont classées : lésions aiguës, lésions subaiguës ou chroniques selon leurs modalités évolutives, mais l'histologie est la même : lésions de l'interface épiderme/derme : atrophie du corps muqueux, lésions des kératinocytes et infiltrat lymphocytaire périvasculaire et /ou périannexiel [14]. Immunofluorescence cutanée directe montre des dépôts d'immunoglobulines (IgG et/ou IgM, ± IgA) et de fractions du complexe d'attaque membranaire du complément (C1q, C3) [14].

2.1.1 Lupus érythémateux aigu (LEA)

Il se traduit cliniquement par une évolution rapide sous la forme de lésions érythémateuses, plus ou moins œdémateuses ou squameuses. L'atteinte peut être localisée, en zone photo-exposée, principalement sur les joues et le nez réalisant un érythème en vespertilio (rash malaire) (figure 06), respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou dans la zone du décolleté, l'œdème parfois important, peut gêner l'ouverture des yeux [13,14]. Parfois sont présentes des formes diffuses moins typiques, avec des lésions morbilliformes, papuleuses, eczématiformes ou bulleuses. Sur le dos des doigts, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires [13]. Les lésions buccales érosives (figure 07) de lupus aigu doivent être recherchées [13]. Toutes ces lésions ont une évolution parallèle à celle des poussées systémiques. Elles régressent sans cicatrice en dehors d'une possible hyperpigmentation séquellaire chez le sujet à peau pigmentée [11].

2.1.2 Lupus érythémateux subaigu

Cliniquement, le LES se manifeste initialement par des lésions érythémateuses évoluant soit vers une forme annulaire (figure 08) soit vers une forme psoriasiforme. Dans la forme annulaire, les lésions ont des contours polycycliques à bordure érythémato-squameuse ou vésiculo-croûteuse avec un centre hypo-pigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies. Dans la forme psoriasiforme, les lésions ressemblent à un psoriasis car rouges, recouvertes de squames épaisses. Les deux formes peuvent être associées chez un même malade. Quelle que soit la forme, les lésions cutanées ont une topographie évocatrice du fait d'une distribution prédominante dans la moitié supérieure du corps, surtout sur les zones photo-exposées avec une atteinte grossièrement symétrique du visage, du cou, du décolleté, des épaules, de la face d'extension des bras, du dos des mains. L'extension sur le tronc est possible avec respect fréquent de la face interne des membres supérieurs, des aisselles et des flancs. L'atteinte des membres inférieurs est rare. La régression des lésions est plus ou moins rapide, sans cicatrice notable ; des troubles pigmentaires (hypo- ou hyperpigmentation) peuvent persister cependant une année. Ce type de lupus cutané est

associé significativement à la présence d'un type particulier d'anticorps anti-noyaux appelé anticorps anti-Ro ou anti-SSA [13].

2.1.3 Lupus érythémateux chronique/discoïde (LEC)

Lésions chroniques (laissant des cicatrices) qui comprennent :

2.1.3.1 Le lupus discoïde (figure 09), le plus fréquent (10 à 20 % des LEC) : plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires : érythème parcouru de fines télangiectasies ; squames plus ou moins épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires ; atrophies cicatricielles définitives. Souvent multiples et symétriques, surtout localisées au visage sur l'arête du nez, les pommettes (avec parfois une disposition en aile de papillon), les régions temporales et l'ourlet des oreilles, et sur le cuir chevelu avec alopecie cicatricielle définitive. L'atteinte palmo-plantaire est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel, gênant la marche en cas de lésions plantaires et empêchant toute activité manuelle en cas de lésions palmaires. L'atteinte unguéale est rare, à l'origine de dystrophies pseudo-lichéniennes.

2.1.3.2 Le lupus tumidus : un ou plusieurs placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets comme « tracés au compas », de consistance œdémateuse, sans hyperkératose folliculaire visible à l'œil nu.

2.1.3.3 Le lupus engelure : simule cliniquement des engelures, persistant cependant au-delà de la saison froide.

2.1.3.4 La panniculite : nodules ou plaques infiltrées de taille variable, évoluant vers une lipotrophie en cupule permettant un diagnostic rétrospectif [13].



Figure06 : rash malaire



Figure07 : lésion buccale érosive



Figure08 : lésion annulaire



Figure09 : lupus discoïde

2.2 Les lésions lupiques non spécifiques :

2.2.1 Lésions vasculaires secondaires à une atteinte vasculaire inflammatoire (lésions urticariennes) ou thrombotique :

2.2.1.1 Phénomène de Raynaud (figure 10)

Un phénomène de Raynaud est présent chez 15 à 45 % des malades. Il peut précéder de longue date l'apparition du LES. Il ne justifie que rarement un traitement spécifique. L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vasculite associée [13].



Figure 10 : phénomène de Raynaud

2.2.1.2 Livédo (figure 11)

Autrefois considéré comme une manifestation de vascularite lupique, le livédo est en fait statistiquement associé au cours du lupus à des manifestations thrombotiques, notamment ischémiques cérébrales et à la présence d'anticorps antiphospholipides. Ce livédo est habituellement diffus, non infiltré, à mailles fines non fermées formant des cercles incomplets (livédo ramifié), localisé sur les membres et surtout le tronc [13].

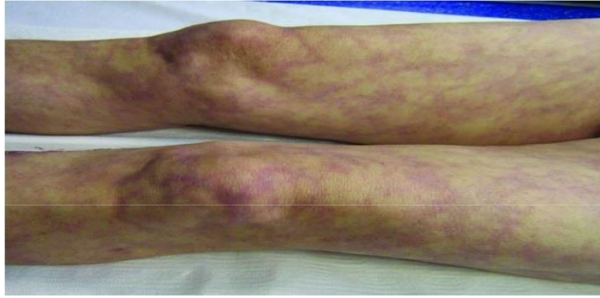


Figure 11 : livédo

2.2.1.3 Ulcères de jambes

Des ulcères de jambes sont observés chez 3 % environ des malades ayant un lupus systémique. Ils imposent de pratiquer un doppler artériel et veineux des membres inférieurs ainsi qu'une biopsie des bords pour en comprendre le mécanisme, vascularite ou plus souvent thrombose profonde ou superficielle. Leur fréquence est en effet incontestablement plus élevée en présence d'anticorps antiphospholipides allant de 5 à 39 % [13].

2.2.1.4 Urticaire et œdème de Quincke

Des lésions d'urticaire ou d'œdème de Quincke sont notées dans 4 à 13 % des grandes séries de lupus systémique, correspondant inconstamment histologiquement à une vascularite. La présence d'anticorps anti-C1q est fréquente sans être constante ni spécifique [13].

2.2.1.5 Nécroses cutanées extensives

Leur début est volontiers brutal avec un purpura nécrotique laissant rapidement place à une plaque noire bordée d'un liseré rouge foncé témoignant de leur évolutivité. Elles sont localisées sur les membres, le visage (joues, nez, oreilles) ou les fesses. La biopsie de la bordure objective aisément des thromboses multiples [13].

2.2.2 Lésions non vasculaires :

2.2.2.1 Alopécie (Figure 12)

Dans le lupus systémique, il ne s'agit pas d'une alopécie cicatricielle secondaire à des lésions lupiques mais d'une chute diffuse des cheveux contemporaine des poussées ou survenant 3 mois après, pouvant donner un cuir chevelu clairsemé, disparaissant progressivement après traitement. Ailleurs, les cheveux sont fins et fragiles, facilement cassés. Il peut exister alors une bande de cheveux d'un demicentimètre de longueur (cheveux lupiques) en bordure du cuir chevelu (front, tempes). Cette alopécie régresse complètement avec le traitement [13].



Figure 12 : Alopécie

2.2.2.2 Maladie bulleuse auto-immune

Encore appelée lupus bulleux, cette affection se manifeste cliniquement par des bulles de petite taille, parfois regroupées en bouquets, apparaissant en peau saine sur les zones exposées et non exposées, disparaissant sans cicatrice, la biopsie cutanée permet de faire le diagnostic [13].

2.2.2.3 Anétodermie

Les lésions d'anétodermie ressemblent à une peau de raisin, vidée de son contenu. Sur la biopsie cutanée, le tissu élastique a disparu. Le nombre et la taille des lésions sont excessivement variables. Elles sont surtout localisées sur le cou et la moitié supérieure du tronc et des bras. Au cours du lupus, ces lésions sont constamment associées à la présence d'anticorps antiphospholipides [13].

3. Manifestations rhumatologiques 80%

Les manifestations articulaires sont souvent inaugurales. Il peut s'agir :

3.1 Arthralgies et arthrites

Les arthralgies touchent surtout les petites articulations distales, mais peuvent aussi intéresser des articulations plus volumineuses avec des douleurs plutôt à type d'arthromyalgie. Les atteintes axiales sont rares. Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique ou parfois une oligoarthrite, avec les caractéristiques cliniques suivantes : L'atteinte polyarticulaire et symétrique, intéressant principalement le carpe, et les articulations des doigts, notamment les interphalangiennes proximales, et les genoux. Les monoarthrites sont rares et doivent faire évoquer une complication infectieuse. Des ténosynovites (le plus souvent des fléchisseurs) sont souvent associées ; une discordance importante entre l'intensité des douleurs et les signes objectifs trouvés à l'examen clinique ; le caractère non destructeur et non déformant. Exceptionnellement, des formes frontières entre la polyarthrite rhumatoïde et le LES sont observées et s'accompagnent de lésions destructrices suggérant le diagnostic de « rhupus ». On retrouve alors fréquemment des anticorps anti-CCP. L'atteinte des structures périarticulaires peut être responsable de déformation

à type de subluxation des métacarpo-phalangiennes, de déviation ulnaire et de laxité articulaire. Une des particularités sémiologiques de cette atteinte est la réductibilité des déformations. L'ensemble de ces atteintes peut alors constituer un rhumatisme de Jaccoud (figure 13). Ce type de déformation reste rare [15].



Figure 13 : rhumatisme du Jaccoud

3.2 Ostéoporose

Les patients lupiques sont plus à risque de déminéralisation osseuse qu'une population de sujets sains de même âge, du fait de l'activité de la maladie, de la carence en vitamine D (favorisée par l'éviction solaire), de l'apparition d'une ménopause précoce (favorisée par l'utilisation de médicaments cytotoxiques) et surtout de la prise de corticoïdes. Les patients atteints de LES présentent aussi un risque accru de fracture, lié à la déminéralisation osseuse [11]

3.3 Myalgies

Les plaintes à type de myalgies et de faiblesse musculaire sont fréquentes. En revanche, les atteintes plus sévères comme les myosites ou les atrophies musculaires sont rares. Ce type d'atteinte est associé fréquemment à la présence d'anticorps antiribonucléo-protéines (anti-RNP).

La prise de corticoïdes et plus rarement d'hydroxychloroquine peut aussi être responsable d'une symptomatologie musculaire, et l'arrêt de ces traitements améliore les symptômes [15].

3.4 Fibromyalgie

L'apparition de symptômes évocateurs d'une fibromyalgie est fréquente au cours du LES (5 à 12 %) et peut être source de difficultés pour apprécier l'activité de la maladie. Il peut s'agir de douleurs diffuses à type d'allodynie généralisée associées à une asthénie marquée sans signes généraux. Cette fibromyalgie n'est pas corrélée à l'activité du lupus, et ne nécessite donc pas d'intensification thérapeutique médicamenteuse [11].

4. Manifestations rénales

L'atteinte rénale survient souvent, mais pas toujours, lors des premières années, une des plus sévères manifestations lupiques [11]. La fréquence de cette atteinte rénale est estimée par les paramètres biologiques usuels à 40 % des patients (des anomalies urinaires : protéinurie, hématurie, leucocyturie), les patients pédiatriques et les adultes non-caucasiens étant plus

fréquemment atteints [11]. Le plus souvent, les manifestations cliniques initiales de cette atteinte rénale sont assez pauvres, et c'est la surveillance systématique des urines, par recherche d'une protéinurie entre et à chaque consultation (protéinurie/ créatinurie ou protéinurie des 24h > 0.5 g/jour), qui permet de la révéler. L'hématurie peut être absente [2,11]. Rarement, certains signes cliniques (asthénie importante, œdèmes des membres inférieurs, hypertension artérielle) motivent la réalisation d'une bandelette urinaire et d'examen biologiques [11]. Sauf contre-indication, elles motivent la réalisation d'une biopsie rénale par voie percutanée ou trans-jugulaire devant une protéinurie > à 0.5g/jour [2]. Histologie : anomalies principalement glomérulaire mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaire, au sein desquelles on distingue des lésions actives susceptible de régresser sous traitement, et des lésions inactives irréversibles : Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003) [2]. (ANNEXE 03)

5. Manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations neuro-psychiatriques du LES incluent les syndromes neurologiques centraux, périphériques, du système nerveux autonome et les syndromes psychiatriques observés chez les patients lupiques et pour lesquels les autres causes ont été éliminées. Il n'y a pas de test diagnostique permettant de poser le diagnostic de neuro-lupus [11].

5.1 Manifestations neurologiques

Elles sont nombreuses et extrêmement hétérogènes dans leur expression clinique : 19 syndromes ont été définis par le collège américain de rhumatologie [12 syndromes neurologiques centraux et 7 syndromes neurologiques périphériques :(ANNEXE 04)

Parmi les atteintes centrales les plus sévères, on distingue :

5.1.1 Crises épileptiques (15%) de tous types, Elles sont souvent associées à la présence des anticorps antiphospholipides. Elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années, posant alors le problème d'un lupus induit par les anti-comitiaux [11].

5.1.2 Manifestations focales dominées par les accidents vasculaires cérébraux constitués ou transitoires, essentiellement ischémiques et fortement associés à la présence d'anticorps antiphospholipides. En l'absence de traitement, ils comportent un risque majeur de récurrence à court ou moyen terme [11 ,16].

5.1.3 Manifestations diffuses : troubles mnésiques et cognitifs fréquents mais généralement mineurs, troubles de conscience d'importance variable. Le syndrome confusionnel aigu (ou syndrome organique cérébral) est une véritable encéphalite inflammatoire [2,11].

5.2 Manifestations psychiatriques

De nombreux syndromes psychiatriques, parfois graves et révélateurs et pouvant comporter un risque suicidaire, ont été rapportés. L'expression psychiatrique la plus typique se manifeste

précocement dans l'histoire de la maladie, est parfois révélatrice du lupus, et peut associer troubles de l'humeur, syndrome hallucinatoire, syndrome délirant et syndrome confusionnel chez un sujet jeune ayant éventuellement d'autres signes de poussée lupique : des syndromes catatoniques ; des pseudo-troubles de la personnalité et des troubles obsessionnels compulsifs ont été également décrits. Une éventuelle induction du lupus par les traitements psychotropes, en particulier les phénothiazines, est évoquée quand les troubles psychiques précèdent de longue date les autres manifestations du LES. Attribuer des troubles psychiatriques au LES peut être difficile, en particulier lorsque les symptômes sont exclusivement psychiatriques [11]. Les manifestations directement liées au LES doivent être distinguées des complications psychiatriques de la corticothérapie et des fréquents états anxiodépressifs en rapport avec toute maladie chronique ou des évènements de vie [11]. L'origine iatrogène des troubles psychiatriques est à évoquer de principe. Les manifestations associées à la corticothérapie surviennent dans les 15 premiers jours de traitement dans plus de 50% des cas [11].

6. Manifestations cardiaques

L'atteinte des 3 tuniques est possible :

6.1 Péricardites sont les manifestations cardiaques les plus fréquentes (30%), le plus souvent peu sévères ;

6.2 Myocardite est plus rare, avec troubles du rythme ou exceptionnellement insuffisance cardiaque d'installation brutale ;

6.3 Valvulopathie mitrale ou aortique à type d'épaississement diffus ou localisé (endocardite de Libman-Sacks), fortement associée à la présence d'APL ;

6.4 Insuffisance coronarienne rare, résultant de thromboses dans le cadre d'un SAPL et/ou d'une athérosclérose accélérée par la corticothérapie prolongée et/ou par un contrôle insuffisant du LES [2,11].

7. Manifestations vasculaires

- Hypertension artérielle souvent présente en cas de glomérulopathie grave, de microthromboses intrarénales et de forte corticothérapie [2].
- Thromboses veineuses, artérielles ou microvasculaires, parfois révélatrices, fortement associées à la présence d'anticorps antiphospholipides et récidivantes dans le cadre d'un SAPL [11].
- Atteintes veineuses concernant surtout les veines profondes des membres, mais avec une relative prédominance pour les sièges atypiques (veines sus-hépatiques, surrénaliennes, membres supérieurs ;
- Atteintes artérielles affectant principalement les vaisseaux intracrâniens, mais comportant aussi des infarctus viscéraux de gravité variable [2,11].

8. Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires peuvent toucher tous les compartiments du système respiratoire (plèvre, parenchyme pulmonaire, voies aériennes, circulation pulmonaire et muscles respiratoires). Elles sont fréquentes et parfois inaugurales de la maladie (20 à 90% selon les séries) [11].

8.1 Les atteintes pleurales dominant par l'atteinte pleurale avec ou sans épanchement (pleurésie « sèche »), manifestation respiratoire la plus fréquente. Elle peut être asymptomatique ou donner une douleur thoracique, une toux sèche, de la fièvre et une dyspnée. Une pleurésie est observée dans 25 % des cas, unie ou bilatérale, exsudative et lymphocytaire. Elle doit faire éliminer une embolie pulmonaire et/ou une infection [11].

8.2 Atteintes pulmonaires parenchymateuses de traduction clinique inconstante : toux, dyspnée, parfois hémoptysie ou anomalies auscultatoires. La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LES traité impose d'écarter formellement une origine infectieuse (pneumonie à pneumocoque, tuberculose, pneumocystose) chez des patients immuno-déprimés, ou iatrogène (Méthotrexate). Elles sont rarement sévères, contrairement aux autres pathologies immunes. Il peut s'agir de :

8.2.1 Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) : reste une atteinte rare et elle n'est qu'exceptionnellement révélatrice de LES [17]. Rarement sévère et de découverte souvent systématique à l'imagerie pulmonaire [11]. le type NSIP est le plus souvent retrouvé, les pneumopathies d'origine infectieuse représentent un diagnostic différentiel fréquent [18].

8.2.2 Pneumonie aigue lupique : la plus décrite mais survenant dans moins de 1% des cas [11]. Le tableau est brutal associant le plus souvent une hyperthermie avec toux sèche, dyspnée et hypoxémie. Il peut survenir chez des patients déjà suivis pour un lupus ou en être le mode de révélation. La nécessité d'un recours à l'aide ventilatoire n'est pas rare dans cette forme. La clinique n'est en rien spécifique et la priorité est d'éliminer toute cause infectieuse, notamment opportuniste, puisque l'urgence réside dans la rapidité d'administration d'immunosuppresseurs [9].

8.2.3 Hémorragie intra-alvéolaire (HIA) : Il s'agit d'une forme rare mais de très mauvais pronostic avec un haut risque de récurrence chez les survivants. Le tableau clinique est assez proche de la forme aiguë, à la différence que des hémoptysies peuvent survenir dans la moitié des cas. L'apparition d'une anémie dans un contexte d'atteinte respiratoire aiguë au cours d'un lupus avec atteinte rénale fait orienter le diagnostic [9].

8.3 L'atteinte diaphragmatique : Est souvent bilatérale. Le tableau est responsable d'une dyspnée progressive caractérisée par une orthopnée souvent associée à des douleurs bibasales d'allure pleurale ; une fièvre et une toux sont plus rares. L'examen clinique est paradoxalement

pauvre et dissocié : il peut mettre en évidence une diminution de murmure vésiculaire des bases. Une diminution de l'ampliation thoracique, lorsqu'elle existe, est un bon signe [11].

8.4 L'hypertension pulmonaire : Sa prévalence est estimée entre 0,5% et 17,5% [3]. Ces variations importantes reflètent probablement la diversité des méthodes diagnostiques utilisées et le manque de standardisation du dépistage [19].

➤ Les facteurs de risque de développement d'une HTP chez les patients lupiques retrouvés dans la littérature sont :

- présence d'un phénomène de Raynaud,
- d'anticorps anti-phospholipides
- d'anticorps anti-U1RNP,
- d'anticorps anti-SSA/SSB et activité de la maladie [19].

La survie à 5ans des patients HTAP-LES était de 84 % [19].

➤ Les facteurs pronostiques de mortalité retrouvés étaient :

- classe fonctionnelle de dyspnée,
- distance parcourue au TM6,
- taux de BNP/NT-proBNP.

Quelques études rétrospective sont souligné une meilleure réponse au traitement immunosuppresseur des patients avec HTAP-LES que ceux avec HTAP-ScS. Les patients lupiques ont un risque plus élevé d'événements thrombo-embolique, qu'il faut donc rechercher particulièrement face à un patient avec HTP, en particulier en présence d'anticorps anti-phospholipides [19]

9. Manifestations hématologiques

Les atteintes hématologiques se manifestent surtout par des cytopénies pouvant toucher toutes les lignées, les mécanismes en sont variables mais résultent le plus souvent de la présence d'auto-anticorps. Elles peuvent précéder l'installation des manifestations cutané-articulaires et viscérales du lupus, voire parfois rester isolées. La thrombopénie est souvent modérée et parfois satellite d'un syndrome des antiphospholipides. Elle est rarement (< 5 %) profonde et exceptionnellement symptomatique, compliquée d'hémorragies cutané-muqueuses voire viscérales [2]. L'anémie hémolytique auto-immune est encore plus rare et concerne environ 2% des patients. Thrombopénie et anémie hémolytiques auto-immunes ± leuconéutropénie auto-immune définissant un syndrome d'Evans, peuvent survenir, de façon synchrone ou dissociée dans le temps, chez un même patient. L'érythroblastopénie est encore plus rare dans le cadre du lupus. Elle est révélée par une anémie normocytaire d'aggravation rapidement progressive avec un taux de réticulocytes < 10 Giga/L [11].

10. Manifestations hépato-gastro-entérologiques

Elles sont rarement spécifiques de la maladie, plus souvent conséquence des traitements : hépatomégalie, dysphagie, douleurs abdominales, parfois accompagnées de nausées, voire de vomissements. Elles relèvent de causes variées (ulcère gastroduodéal, péritonite, infarctus mésentérique, pancréatite...). L'approche diagnostique doit donc être indépendante de la maladie lupique. Une corticothérapie est susceptible de gommer les signes péritonéaux. Certaines manifestations sont toutefois liées à l'activité spécifique de la maladie :

- Ascite** dans le cadre d'une sérite, témoignant de l'activité de la maladie lupique ;
- Pancréatite aiguë** pouvant survenir au cours d'une poussée lupique inaugurale,
- Entérite** ou « vascularite » mésentérique lupique ;
- Thromboses des vaisseaux digestifs** dans le cadre du SAPL : syndrome de Budd-Chiari, thrombose veineuse mésentérique ou porte ;
- **Hépatopathies** : hépatite lupique dont l'individualisation est discutable ;
- Stéatohépatite** (corticoïdes), hépatite médicamenteuse (acide acétylsalicylique, AINS, statines, méthotrexate, azathioprine, léflunomide), cholestase, atteinte vasculaire (foie cardiaque péliose, hyperplasie nodulaire régénérative, artérite) [11].

11. Manifestations ophtalmologiques

Atteintes oculaires diverses : rétinite dysorique, neuropathie optique, thrombose artérielle ou veineuse rétinienne, uvéites, épisclérites, sclérites. Syndrome sec oculaire dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren associé. Toxicité oculaire de l'Hydroxychloroquine ; risque faible quand les règles de prescription et de surveillance sont respectées [11].

➤ **Biologique :**

1. **Non spécifique :**

1.1 Bilan inflammatoire : C Réactive Protéine (CRP) (souvent subnormale sauf en cas d'infection, d'atteinte des séreuses ou de syndrome d'activation macrophagique), vitesse de sédimentation (VS) accélérée ; Hypergammaglobulinémie polyclonale, fibrinogène (souvent normal) [11].

1.2 **Signes hématologiques :**

Elles peuvent concerner les trois lignées : Hémogramme avec compte des réticulocytes à la recherche :

- D'une anémie, notamment hémolytique parfois révélatrice ;
- D'une leucopénie modérée, fréquente résultant d'une lymphopénie T et parfois d'une neutropénie ;

-D'une thrombopénie qui peut précéder le LES ; souvent latente, parfois responsable d'un simple purpura, rarement hémorragies vésicales, liée à la présence d'anticorps anti-plaquettes .Il faut s'assurer de sa nature périphérique en effectuant un myélogramme [11].

2. Spécifique :

2.1 Le bilan immunologique comprenant la recherche :

- **D'anticorps antinucléaires(AAN)** : Retrouvés chez 95à 98% des patients. Ils doivent être recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 qui est la méthode de référence. C'est un excellent test de dépistage car leur négativité avec un titre < 1/160 rend extrêmement improbable le diagnostic de LES. En revanche, leur présence est peu spécifique car également décelable dans de nombreuses circonstances, notamment dans d'autres maladies systémiques, certaines hépatopathies, hémopathies et viroses, prise de médicaments, voire chez des sujets sains [6]. Des AAN positifs imposent de rechercher la présence d'anticorps spécifiques de la maladie lupique, le plus souvent :

-**Des anticorps anti-DNAnatifs** (double brin d'isotype G) Leur recherche est moins souvent positive, Dix à 30 % des formes débutantes de LES n'ont pas d'anticorps anti-DNAnatifs détectables, mais ils sont beaucoup plus spécifiques [11,6].

-**Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA)** :

- Anticorps anti-Sm peu fréquents rencontrent dans 5–30 % des lupus mais mais sont fortement spécifiques [6].
- Anticorps anti-Ro/SSA, et anti-La/SSB (mais moins fréquemment que les anti-Ro/SSA), dirigés contre des antigènes nucléaires et cytoplasmiques, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néo-natal, rencontrés également au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren [6].
- Anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP) 20 à 25 % des LES, rencontrés également dans le syndrome de Sharp [6].

-**D'autres anticorps** peuvent être retrouvés au cours du lupus mais ne sont pas à rechercher de façon systématique (anti-protéines P ribosomales, anti-ku, anti-nucléosomes, anti-C1q), Leur présence peut contribuer au diagnostic en cas de suspicion de LES avec recherche négative d'anticorps anti-ADN natif [6].

-**Anticorps anti-phospholipides** : fréquents lors du LES, même en l'absence d'événement thrombotique et/ou obstétrical [11].

-**Le dosage du complément CH50 et fractions du complément** qui peuvent être diminuées (hypocomplémentémie) dans deux circonstances, soit par consommation du complément dans le cadre d'une poussée évolutive de la maladie, soit dans le cadre d'un déficit partiel en fraction du complément, le plus souvent C1q, C4 ou C3 [2].

➤ Diagnostic positif :

Le diagnostic du LES peut parfois rester difficile, étant donné le caractère protéiforme de l'affection. Ainsi un certain nombre de critères clinico-biologiques ont-ils été proposés par l'Américain Rheumatism Association pour faciliter le diagnostic [20]. (ANNEXE05)

II.5 Evolution et pronostic

Le LES évolue par poussées entrecoupées de rémission. Ces poussées sont spontanées ou provoquées par une exposition trop intense aux ultraviolets, une infection ou une grossesse. Ces récurrences sont parfois annoncées par une hypocomplémentémie et une élévation des titres d'anticorps anti-ADN [21]. Une rechute n'intéresse pas forcément le même organe [2]. Certaines localisations du LES sont de mauvais pronostic : l'atteinte rénale, la localisation au système nerveux central, les manifestations cardiovasculaires [22]. Le pronostic du lupus s'est nettement amélioré ces dernières années avec une survie de 90 % à 5 ans. Cette amélioration pronostique est liée à l'amélioration des traitements, mais aussi à la découverte de formes mineures grâce au perfectionnement des tests diagnostiques. Ce pronostic est actuellement lié à quatre facteurs :

-l'évolutivité de la maladie susceptible de se compliquer par des manifestations viscérales sévères, notamment rénales. Ce risque est actuellement limité grâce aux progrès de la prise en charge thérapeutique ;

-le risque infectieux est un des facteurs pronostiques les plus importants. Il s'agit habituellement de complications infectieuses liées aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, mais également à l'existence de neutropénies ou de lymphopénies lupiques [22]. Ainsi que autres facteurs ont une signification statistiquement péjorative : le sexe masculin, le début dans l'enfance, l'appartenance à une ethnie à peau noire [2].

III. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN

III.1 Introduction et définition

Le syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS) est une pathologie auto-immune systémique liée à une infiltration lymphoïde des glandes exocrines dont l'atteinte la plus fréquente est salivaire (avec une xérostomie) et lacrymale (avec une xérophtalmie) [23]. Le syndrome de Gougerot-Sjogren peut être isolé, on parle alors de syndrome de Gougerot-Sjogren primaire, ou associé à une maladie auto-immune (le plus souvent une PR) il s'agit alors d'un syndrome de Gougerot-Sjogren secondaire [24]. La complication la plus sévère est le lymphome, observé chez 5 % des patients, qui révèle parfois la maladie, Il est indispensable de faire le diagnostic le plus précocement possible car cette maladie nécessite un suivi particulier et peut justifier l'utilisation de traitements immunosuppresseurs lors des complications systémiques graves [23].

III.2 Epidémiologie

La prévalence de SGS est évaluée entre 0,01 à 3% selon les études. Il est caractérisé par une forte prédominance Féminine avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme, la maladie peut survenir à tout âge, mais le plus souvent c'est vers 45 à 50 ans qu'apparaissent les premiers symptômes, mais il existe une distribution bimodale avec des pics à 30 ans (pendant les années de procréation) et 55 ans (juste après la ménopause) [25].

III.3 Physiopathologie

Le SGS primitif constitue un excellent modèle d'étude des maladies auto-immunes car les organes intéressés par le processus (les glandes salivaires accessoires) et les cellules impliquées sont aisément accessibles et se prêtent assez facilement à l'analyse. L'origine de cette affection, comme la plupart des maladies auto-immunes, est inconnue. Une interaction entre facteurs génétiques et facteurs d'environnement est nécessaire [25].

➤ Initiation de la maladie

- Evènement déclenchant initiale de nature environnementale (virale),
- Epithélite salivaire, expression d'auto Ag et sécrétion de molécules chimiotactiques,
- Migration des cellules NK et dendritiques plasmocytoides vers les glandes salivaires, Ils sont activées grâce aux TLR 3 et 7 (virus à ARN) et TLR9 (virus à ADN),
- Sécrétion de l'INF α , IL6, IL12, molécules d'adhérence et de chimiokines,
- Migration et activation des LT et LB dans les glandes salivaires,
- Sécrétion du BAFF (B-cell Activationg Factor of the TNF Family). et des autoAc anti SS-A (Ro)/SS-B (La) [26].

➤ Pérennisation de la maladie

-Activation persistante des voies des INF par les cellules dendritiques plasmocytoides et myéloïdes

- Stimulation infectieuse persistante (réactivation virale) permet l'activation de TLR3
- Formation de complexes immuns SS-A (Ro)/SS-B (La) et ARN endogènes qui peuvent activer TLR 3, 7 ou 8, perpétuent la destruction tissulaire, libération d'Ag, sécrétion de BAFF et l'activation de lymphocytes

-Activation persistante et locale des LT et B auto réactifs

- Expression augmentée de BAFF,
 - Présence d'auto Ag, LT, LB, cellules dendritiques folliculaires, Rôle clef de la cellule cible de l'auto- immunité : la cellule épithéliale
 - Anomalie d'origines génétique ou environnementale (virales),
 - Transformation en cellule présentatrice d'Ag,
 - Expression et sécrétion de BAFF,
- Transformation lymphomateuse**
- Stimulation antigénique persistante,
 - La sécrétion de facteur de survie B (BAFF),
 - Evènements oncogéniques,
 - Défaut d'immunorégulation locale au niveau des muqueuses [26].

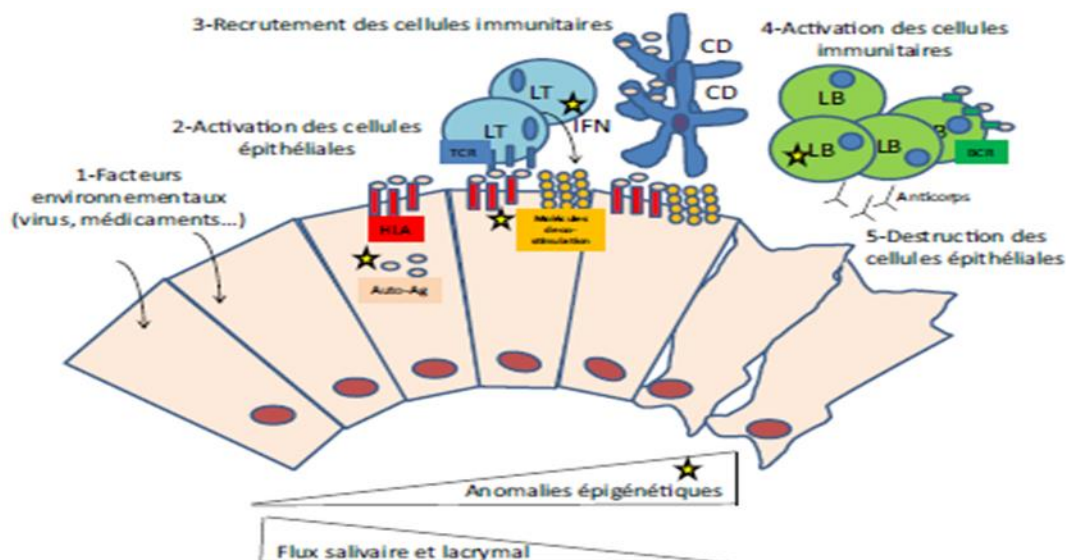


Fig. 1. Modèle pathophysiologique du syndrome de Gougerot-Sjögren. CD : cellule dendritique ; DNMT1 : DNA méthyltransférase 1 ; HLA : human leucocyte antigen ; IFN : interféron ; LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T.

III.4 Diagnostic

➤ Clinique :

Les circonstances de découverte sont variables. Les principales sont : l'association d'une sécheresse oculaire et d'une sécheresse buccale, l'augmentation de volume des glandes parotides (figure 14) ou des glandes sous maxillaires, une polyarthrite non destructrice souvent séropositive [24]. Plus rarement, un SGS peut-être suspecté devant l'une de ses manifestations viscérales ou l'une de ses complications [25].



Figure 14 : augmentation de volume des glandes parotides

✓ Les manifestations du SGS sont très diverses, mais trois types de signes sont retrouvés chez la plupart des patients :

1. La sécheresse (syndrome sec)

Elle peut être oculaire, buccale (Figure 15), vaginale, cutanée, mais peut-être aussi nasale ou bronchique, responsable des symptômes indiqués dans le tableau [26] :

SECHERESSE	SYMPTOMES
Buccale	Bouche sèche, envie de boire, langue collée au palais
Oculaire	Sensation de sable dans les yeux, douleurs, rougeurs
Vaginale	Démangeaisons, brûlures, douleurs pendant les rapports sexuels
Cutanée	Peau sèche, démangeaisons, rougeurs, prurit
Bronchique	Toux sèche persistante Hyperréactivité bronchique "pseudo-asthmatique"



Figure 15 : sécheresse buccale

2. Les douleurs articulaires ou musculo-articulaires

Les douleurs sont un signe fréquent de la maladie. Souvent, les douleurs siègent dans les articulations et les muscles sans gonflement articulaire. Elles peuvent être dues à une polyarthrite qui est non destructrice ou plus souvent à des polyarthralgies inflammatoires périphériques (mains, pieds...) [25].

3. L'asthénie (La fatigue)

Une grande fatigue est un signe fréquemment retrouvé mais normalement sans autre signe général (pas de fièvre ou d'amaigrissement). Un de ces signes généraux doit faire rechercher une complication, notamment un lymphome [26]. Cette triade de signes : sécheresse, douleurs, fatigue est responsable d'une importante altération de la qualité de vie chez beaucoup de malades [25].

4. Les autres manifestations

Tous les organes peuvent être touchés.

4.1 Manifestation musculaire

Une myopathie inflammatoire habituellement proximale, légère et insidieuse est décrite dans 1-10% des patients. Ceux-ci peuvent être asymptomatiques malgré la présence de cellules inflammatoires dans les biopsies musculaires [24].

4.2 Manifestation broncho-pulmonaires

Les manifestations broncho-pulmonaires d'un SGS primaire sont, dans la majorité des cas, le résultat de la sécheresse de l'arbre trachéobronchique et de l'infiltration lymphocytaire [9]. La sécheresse trachéale se manifestant par une toux sèche irritative est une manifestation majeure, C'est la seule manifestation respiratoire chez 17% des SS primaires [9]. La toux est la manifestation de la sécheresse de la muqueuse de l'arbre trachéobronchique, mais elle peut aussi être l'expression d'une atteinte pulmonaire interstitielle [24].

4.2.1 Alvéolite lymphocytaire

La majorité des patients avec un SS ont une alvéolite lymphocytaire au lavage broncho - alvéolaire, même ceux qui n'ont pas d'évidence pour une maladie pulmonaire. Dans une étude, la présence de cette alvéolite corrélait avec la sévérité de la maladie (Hatron PY, 1987). Un deuxième

travail n'a pas confirmé cette association mais a montré une corrélation entre l'alvéolite et les signes de maladie pulmonaire (toux, dyspnée, infiltrat interstitiel radiologique, volumes pulmonaires abaissés, diminution de la capacité de diffusion du CO) (Dalavanga YA, 1991). La relevance clinique de cette alvéolite reste à évaluer. Quoiqu'il en soit et malgré l'intense accumulation lymphocytaire alvéolaire, seuls quelques patients avec SS primaire vont développer une sérieuse atteinte interstitielle [9].

4.2.2 Atteinte interstitielle

L'atteinte pulmonaire principale est interstitielle. La forme la plus fréquente est la NSIP (non specific interstitial pneumonia) surtout dans sa forme fibrosante. Elle a un pronostic favorable avec une survie à 5 ans de 83%. L'interstice peut aussi être le site d'accumulation de lymphocytes dans la pneumonie lymphocytaire interstitielle. Dans cette entité, l'image histologique ressemble beaucoup à l'image retrouvée dans les glandes salivaires détruites par l'accumulation lymphocytaire. Il existe cependant deux différences : Premièrement, on retrouve dans le poumon des macrophages qui sont très rares dans les glandes salivaires ; Deuxièmement, le degré d'activation lymphocytaire mesuré par l'expression d'antigènes HLA-DR est moindre ; 100% des lymphocytes expriment ces molécules dans les glandes salivaires contre moins de 33% dans le poumon. La pneumonie lymphocytaire interstitielle a une expression histologique très large allant de l'infiltrat lymphocytaire en accumulation folliculaire à la fibrose pulmonaire constituée «burned out». Les manifestations cliniques sont la toux et la dyspnée d'effort, mais la plupart des patients sont asymptomatiques. A l'auscultation on trouve des râles crépitants aux deux bases et à la radiographie du thorax un infiltrat finement réticulaire peut être présent. L'anomalie spirométrique principale de l'atteinte interstitielle est la diminution de la capacité de diffusion du CO. On peut aussi voir un syndrome restrictif. Comparée aux autres maladies auto-immunes comme la sclérose systémique et l'arthrite rhumatoïde, l'évolution est beaucoup plus bénigne. La prolifération lymphocytaire peut évoluer en lymphadénopathie diffuse réactive appelée pseudolymphome ou hyperplasie lymphoïde nodulaire ou même dans quelques cas en lymphome dont le risque relatif est de 44 % par rapport à une population normale [9].

4.2.3 Les autres manifestations respiratoires rares telles que :

- les **pleurésies** avec ou sans épanchement sont rares. Elles ne sont vues pratiquement que dans les formes secondaires [9].
- amyloïdes**,
- vasculite pulmonaire** avec hypertension artérielle pulmonaire,
- atélectasies et bronchiectasies**, bulles multiples, pseudolymphome endobronchial [9].

4.3 Cutanées et vasculaires

4.3.1 En plus de la xérose cutanée, Il existe aussi des atteintes cutanées de type **vitiligo**, **alopécie** et **lésions papuleuses** [26].

4.3.2 Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur ischémique paroxystique et réversible des extrémités, des oreilles ou du nez. Il est déclenché par le froid et est favorisé par les émotions. Il se déroule classiquement en 2 ou 3 phases : Une première phase dite syncopale débute brusquement avec une pâleur bilatérale des doigts qui sont froids et insensibles. La limite de la pâleur est nette. Cette phase est suivie en quelques minutes d'une phase d'anoxie avec une cyanose douloureuse puis par un érythème. Les pouls sont toujours normaux. Les symptômes sont probablement la traduction clinique de la succession d'un vasospasme puis d'une veinostase puis d'une hyperhémie réactionnelle. Dans les SGS primaires 13-30% des patients ont un phénomène de Raynaud. Les patients avec phénomène de Raynaud ont une incidence significativement augmentée de fibrose pulmonaire, d'arthrite non érosive, de vasculite, de FAN, d'anticorps anti-SSA et anti-SSB par rapport aux patients sans phénomène de Raynaud [27].

4.3.3 Vasculite

Les vasculites touchent surtout la peau et le système nerveux périphérique. La morphologie des lésions vasculitiques varie en fonction de la profondeur du vaisseau atteint et de l'importance de la réponse inflammatoire. Les lésions les plus fréquentes sont un purpura palpable ou non des membres inférieurs (figure 16) et des lésions de type urticaire [27]. Des nodules érythémateux des membres inférieurs, des lésions de type érythème polymorphe sont des manifestations beaucoup plus rares. Les lésions cutanées dans une vasculite persistent de manière fixe pendant plusieurs jours et peuvent être caractérisées par une hyperpathie et associées à des pétéchies. A l'histologie, 2 types de lésions vasculaires ne pouvant être différenciées sur l'aspect clinique, sont associées au SGS : une atteinte vasculaire inflammatoire neutrophilique indistinguishable d'une vasculite leucocytoclasique, et une atteinte vasculaire par des cellules inflammatoires mononuclées où les lymphocytes envahissent et détruisent l'intégrité du vaisseau sanguin. Dans l'atteinte vasculaire de type leucocytoclasique, on retrouve de nombreux PNN fragmentés, de la nécrose fibrinoïde, des thrombi dans la lumière et l'extravasation d'érythrocytes. Dans l'autre forme on voit une invasion de la paroi vasculaire par des cellules mononuclées. Le degré de nécrose fibrinoïde est moindre que dans la forme précédente [24].

Les 2 lésions histologiques sont associées à des facteurs sérologiques distincts :

A) Vasculite leucocytoclasique : FAN (78%), anticorps anti-SSA (74%), facteur rhumatoïde (67%), hypergammaglobulinémie (52%), anticorps anti-SSB (44%), cryoglobulines, hypocomplémentémie et complexes immuns circulants [24].

B) Vasculopathie mononuclée : pas d'association à des facteurs sérologiques.

En présence d'une vasculite cutanée, la prévalence des atteintes articulaires et rénale, d'une atteinte du système nerveux périphérique, d'un phénomène de Raynaud, d'un FAN, d'un facteur rhumatoïde, d'un anticorps anti-SSA et d'une hospitalisation est augmentée de manière significative par rapport à des patients avec SS primaire sans vasculite.

Au niveau neurologique la vasculite se manifeste par une mononévrite multiple ou par une neuropathie symétrique et distale [24].

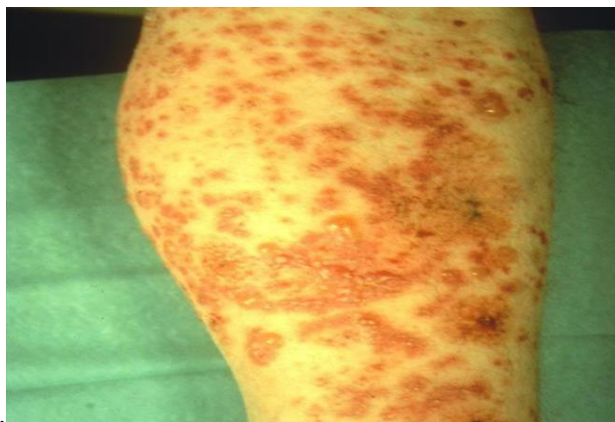


Figure16 : purpura vasculaire

4.4 Manifestations neurologiques

4.4.1 Système nerveux périphérique (10 à 35%)

4.4.1.1 Les neuropathies sensitives : Qui entraînent des troubles sensitifs (paresthésies, dysesthésies) asymétriques et rhizomélique et une atteinte proprioceptive ; les ROT sont alors abolis .c'est la seule manifestation neurologique caractéristique du SGS [28].

4.4.1.2 Les neuropathies des nerfs crâniens : Avec au premier plan l'atteinte trigéminal sensitive dont toutes les branches peuvent être touchées. Cette atteinte sensitive peut être uni ou bilatérale, mais il n y a en règle pas d'atteinte des rameaux moteurs du trijumeau. L'atteinte des autres paires crâniennes est moins fréquente [28].

4.4.1.3 Les polyneuropathies distales symétriques : D'évolution progressive et rarement algique, associent des paresthésies et/ou des dysesthésies. Ce sont les formes les plus fréquentes d'atteinte neurologique périphérique du SGS. Les ROT sont diminués voire absents [28].

4.4.1.4 Les multinévrites avec atteinte sensitivomotrice : Rencontrées surtout lors des SGS secondaires (notamment ceux avec cryoglobulinémie)

4.4.2 Système nerveux Central et atteinte psychiatrique (5%)

4.4.2.1 Les atteintes centrales sont variées et non spécifiques du SGS.

-Focales : hémiparésie, aphasie, épilepsie (crises comitiales focales, épilepsie temporale), syndrome cérébelleux ;

-Diffuse : encéphalopathie aigue, trouble cognitifs, voire démence [16].

Le SGS doit ainsi être systématiquement évoqué devant toute démence sous -corticale sans étiologie évidente. Dans le cas de méningite aseptiques sont également décrits, avec liquide céphalorachidien stérile, qui peut être parfois le siège d'une hyperprotéinorachie modérée. La moelle épinière est quelquefois atteinte lors du SGS et donne des tableaux de myélite transverse, de vessie neurologique et rarement d'hémisection de moelle, à type de syndrome de Brown-Séquard [16].

4.4.2.2 les manifestations psychiatriques sont très fréquentes (20 à 70 %) au cours du SGS, et très variables, de type anxieux (20–60 %) dépressifs (20–40 %) le plus souvent démentiels, plus rarement psychotiques. Les hypothèses étiopathogéniques sont nombreuses : activité directe de la maladie sur le système nerveux central (SNC), effets secondaires de la corticothérapie et des antipaludéens ou réaction anxieuse à une maladie invalidante. Cependant, les recherches en immunologie et en imagerie cérébrale permettent de supposer que les TP sont liés à une vascularite ou une vasculopathie non inflammatoire des petits vaisseaux cérébraux. Ces troubles neuropsychiatriques pourraient être réversibles sous traitement [28].

4.5 Manifestation rénale 5%

L'atteinte rénale dans le SGS primaire peut être latente ou symptomatique. Elle consiste essentiellement en une néphrite interstitielle. L'autre forme d'atteinte rénale qui est beaucoup moins fréquente est une glomérulonéphrite membranoproliférative ou membraneuse avec des complexes immuns [24].

4.5.1 Néphrite interstitielle

Elle se caractérise histologiquement par la présence de lymphocytes, de plasmocytes et de monocytes dans l'interstice associée à une atrophie tubulaire et une fibrose. La majorité des cellules infiltrantes sont de type CD4+ similaires à celles trouvées dans les glandes salivaires. Cliniquement on peut avoir une hyposthénurie, une acidose tubulaire distale latente ou déclarée (type I) ou de manière moins commune un syndrome de Fanconi (type II). Ces anomalies peuvent entraîner une polyurie, des coliques néphrétiques, une paralysie due à l'hypokaliémie, voire un arrêt cardiaque, une ostéomalacie et une hypophosphatémie [24].

4.5.2 L'acidose tubulaire peut être présente de manière latente ou cliniquement manifeste dans 22-30% des patients avec SS primaire et se caractérise par une acidose et une incapacité d'excréter de l'urine acide d'un pH inférieur à 5.5 contenant une haute concentration de bicarbonate [25]. Les manifestations liées à l'acidose tubulaire rénale se voient surtout chez les jeunes patients, dans une phase précoce de la maladie. Il n'y a pas d'évolution vers une insuffisance rénale. Le traitement consiste en l'administration de bicarbonate par voie orale. Dans les lésions tubulaires proximales plus généralisées, des constituants normalement complètement réabsorbés par le tubule proximal sont excrétés (acides aminés, glucose, acide urique). Lors de l'atteinte du néphron distal, responsable de la régulation du sodium, du chlorure et du potassium en échange avec des ions hydrogènes, une incapacité à réduire le pH au-dessous de 5.5, des concentrations urinaires de citrate basses, une néphrocalcinose et des lithiases rénales peuvent être retrouvés [25].

4.5.3 Glomérulonéphrite

A l'opposé de la néphrite interstitielle, la glomérulonéphrite est une séquelle tardive de la maladie. Sa présence est en corrélation avec une atteinte plus généralisée des petits vaisseaux se manifestant par du purpura palpable, et d'autres lésions cutanées d'origine vasculitique, d'une neuropathie périphérique ou encore d'un lymphome B. Il existe 3 types histologiques de glomérulonéphrite dans le SGS primaire : membranoprolifératif ; mesangioprolifératif et ; plus rarement membraneux. Il est possible que le type mesangioprolifératif reflète un stade précoce de l'atteinte glomérulaire qui évoluerait ensuite en un type membranoprolifératif mais il peut aussi être un aspect indépendant. La clinique se définit par une hypertension artérielle, une discrète protéinurie et une hématurie microscopique. Les cryoglobulines et des taux de C4 abaissés sont des facteurs prédictifs d'une glomérulonéphrite [25].

4.6 Manifestations digestifs

4.6.1 Œsophage

La plainte principale est la dysphagie causée par le manque de salive, la présence de replis muqueux obstruant partiellement la lumière ou encore des troubles non spécifiques de la motilité [25].

4.6.2 Estomac

Les nausées, les douleurs épigastriques et la dyspepsie sont des plaintes fréquentes des patients avec SGS. A l'endoscopie la muqueuse gastrique est atrophique. Les analyses histologiques montrent une gastrite atrophique sans ou avec métaplasie intestinale. La lamina propria est infiltrée par des cellules essentiellement lympho-plasmocytaires. Les lymphocytes T prédominent dans les grands infiltrats. Beaucoup de patients ont une perte de fonction de la muqueuse gastrique sous

forme d'hypochlorhydrie ou d'achlorhydrie de même qu'une hypopepsinogénie et un taux de gastrine sérique élevé. Cela est généralement combiné à un bas taux sérique de vitamine B12 [27].

4.6.3 Intestin grêle

Plusieurs auteurs ont rapporté des carences nutritionnelles dans le cadre d'un possible syndrome de malabsorption. Des études récentes ont montré que l'incidence de la maladie cœliaque était dix fois plus fréquente dans le SGS que dans la population générale. Il est donc possible que le syndrome de malabsorption ne soit pas la conséquence d'un SGS mais celle d'une maladie cœliaque méconnue qui devrait être recherchée par le dosage des anticorps anti-transglutaminases tissulaire dont le rendement diagnostique est bon [27].

4.6.4 Pancréas

Une pancréatite aiguë peut se retrouver chez environ 1% des patients. Les atteintes pancréatiques sont essentiellement subcliniques avec une fréquence estimée de 33 à 50% des patients. Les études ont montré surtout une insuffisance pancréatique subclinique [27].

4.6.5 Foie

Il existe une claire association entre le SGS et des anomalies hépatiques mises en évidence par des anomalies biochimiques ou histologiques dans le cadre d'une cirrhose biliaire primitive, d'une fibrose portale ou encore d'une hépatite chronique active. Chez les patients souffrant de cirrhose biliaire primitive, il existe une prévalence augmentée de syndrome sec pouvant atteindre jusqu'à 47% des patients. Dans la cirrhose biliaire primitive, le SS est secondaire plutôt que primaire.

-Une hépatite auto-immune se retrouve dans environ 2% des SS [27].

4.7 Manifestation cardiaques (myocardite, rarement péricardite) sont exceptionnelles. L'HTA pulmonaire (sans pathologie interstitielle pulmonaire) a été décrite mais elle est aussi exceptionnelle [25].

➤ Biologique :

1. Non spécifique

Des cytopénies (lymphopénies surtout, mais aussi thrombopénie et neutropénie) peuvent être observées chez 20 à 30 % des patients. Elles sont rarement majeures contrairement au lupus. Il n'y a que peu de syndrome inflammatoire (CRP le plus souvent normale) mais la VS est souvent accélérée en raison d'une hypergammaglobulinémie polychorale parfois importante. D'autres anomalies biologiques (hypokaliémie, acidose hyperchlorémique) peuvent traduire une complication rénale [24]. Une immunoglobuline monoclonale est observée chez 10 à 15 % des SGS. Cette prévalence varie selon la méthode de détection utilisée. Pour certains ces anomalies peuvent être un signe prédictif de lymphome. Une cryoglobulinémie mixte de type II ou III est observée chez 5 à 15 % des SGS. La signification de cette anomalie, qui peut aussi être prédictive

d'un lymphome est discutée ultérieurement, et aussi être prédictive d'un lymphome est discutée ultérieurement [25].

2. Bilan immunologique

2.1 Les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-SS-A/Ro et anti SS-B/La :

Les facteurs rhumatoïdes sont détectés dans 50 à 80% des cas de SGS primitif, c'est à dire presque aussi souvent que dans la polyarthrite rhumatoïde [6]. La prévalence des anticorps antinucléaires (AAN), varie de 50 à 80 % selon les auteurs. Les deux anticorps les plus utiles pour établir le diagnostic sont les anticorps anti-SS-A/Ro et anti-SS-B/La : Les anticorps anti-SS-A sont présents dans 50 à 80 % des cas, A noter qu'ils ne sont pas spécifiques du SGS puisqu'on les retrouve également dans 30 % à 50 % environ des cas de lupus. Les anticorps anti-SS-B apparaissent exclusivement chez des malades ayant déjà des anticorps anti-SSA et correspondent donc à une diversification épitopique. Ils sont retrouvés dans 30 à 50 % des cas de SS primitifs dont ils sont assez spécifiques et seulement dans 20 à 30 % des lupus [6]. Ainsi, schématiquement, les malades atteints de SGS primitif se répartissent en 3 groupes d'importance à peu près égale : 1/3 sans anti-SS-A ou SS-B, 1/3 avec anti-SS-A seuls, 1/3 avec anti-SS-A + anti-SS-B [6].

2.2 Les Ac anti-Fodrine

Une dégradation anormale d'un auto-antigène du cytosquelette, l' α -fodrine, à ce jour la bonne spécificité des anticorps anti- α -fodrine n'a été confirmée que par une seule équipe allemande (96 à 98 %) avec une sensibilité de 52 à 63 %. Les résultats des autres équipes dont la nôtre avec le test ELISA actuellement commercialisé sont par contre décevants et empêchent d'utiliser aujourd'hui ce test à visée diagnostique. Enfin, il a récemment été mis en évidence dans le sérum des patients atteints de Sjögren la présence d'anticorps dirigés contre une autre protéine du cytosquelette : le fragment amino-terminal de la bêta fodrine Sans homologie avec l' α fodrine. Comme pour l' α fodrine, l'antigène reconnu est un produit de dégradation anormale, La sensibilité des anticorps anti- β -fodrine dans le SGS était de 70 % et la spécificité de 93 % [25].

2.3 D'autres nouveaux auto-Ac

Les Ac anti-Récepteurs muscariniques M3 [25].

➤ Autres examens complémentaires

1. Les tests salivaires

1.1 La mesure du flux salivaire

Elle s'effectue par le recueil de la salive en demandant au malade de cracher dans une éprouvette (« salivette ») pendant idéalement 15 mn, au minimum 5 mn. Elle est pathologique si elle est inférieure à 0,10 ml/mn. Ce « débit » peut être quantifié en pesant la quantité de salive produite (1 ml = 1 g) [23].

1.2 La scintigraphie salivaire

En cas d'anomalie fonctionnelle des glandes salivaires, la fixation du produit radioactif sera retardée. Cet examen cher est peu utilisé car il donne des résultats peu spécifiques [27].

1.3 La sialographie

Il s'agit d'une radiographie des canaux salivaires après l'injection d'un liquide opaque aux rayons X dans l'un de ces canaux. Cet examen n'est plus très utilisé car, comme la scintigraphie, il est peu spécifique, et surtout, il peut être douloureux [25].

1.4 Echographie des glandes salivaires

C'est la grande nouveauté, elle peut être utile au diagnostic et au suivi thérapeutique. Les trois glandes principales sont explorées. Néanmoins, les techniques doivent être standardisées. Les glandes parotides ont une échogénicité supérieure à celle de la thyroïde mais une homogénéité identique [29].

1.4.1 Les anomalies échographiques dans le Gougeront

Initialement, des élargissements des glandes ont été décrits, puis l'échogénicité diminue et des lésions focales hypoéchogéniques de plus ou moins grande taille parsèment le parenchyme. Il existe parfois un aspect polykystique et le stade ultime serait une atrophie fibreuse de la glande [29].

1.4.2 Les scores de classification

Plusieurs scores ont été proposés pour évaluer l'homogénéité du parenchyme. Celui de De Vita et al en 1992 est un des plus utilisés. Il est assez complexe, puisqu'il évalue plusieurs items : la taille de la glande, la régularité du contour, la netteté du bord postérieur, la présence et la taille de zones hypoéchogènes et la présence de bandes hyperéchogènes. Dans un travail récent, nous proposons un score simplifié, plus facile à mettre en application [29].

Tableau 03 : Score simplifié d'anomalie structurale dans le Gougeront

Grade 0	Parenchyme normal et homogène (comparaison à la thyroïde)
Grade 1	Discrètes zones hypoéchogènes < 2 mm, sans bandes hyperéchogènes
Grade 2	Zones hypoéchogènes < à 2 mm, avec bandes hyperéchogènes
Grade 3	Zones hypoéchogènes > à 2 mm et < 6 mm
Grade 4	Parenchyme déstructuré avec des zones hypoéchogènes > 6 mm

1.5 Sialo-IRM des parotides

Aujourd'hui remplacé les classiques sialographie. Les canaux intra et extraglandulaires et les cavités glandulaires peuvent être explorés ; la sialo-IRM permet d'observer des irrégularités et une réduction de calibre des canaux et de différentes dilatations canaliculaires de taille variable. Intérêt dans diagnostic du lymphome salivaire [25].

2. Les tests ophtalmologiques

2.1 Le Break-up Time

Il détermine la stabilité du film lacrymal après coloration à la fluorescéine. Le film lacrymal se rompt normalement en au moins 10 secondes. Ce test qui mesure la qualité des larmes n'est pas un critère diagnostique car très peu spécifique [23].

2.2 Le score de kératite après coloration à la fluorescéine

Il évalue l'existence d'une kératite après coloration à la fluorescéine. Il se définit par 5 grades (0 à 4). Il n'est pas encore validé comme un critère diagnostique mais pourrait être un bon marqueur de l'efficacité des traitements [23].

2.3 L'examen au Vert de Lissamine (figure 17)

Ce test, qui évalue aussi l'existence d'une kératoconjonctivite sèche, a remplacé le test au Rose de Bengale qui n'est plus utilisé car il est souvent douloureux. Un colorant vert est appliqué sur la cornée. En cas de kératite, certaines zones de la cornée ne sont pas colorées de façon régulière. Chaque partie de la cornée (nasale, centrale, temporale) est cotée de 0 à 3. La somme des différents scores constitue le score de Van Bijtersfeld qui s'échelonne donc de 0 à 9. Il est considéré comme un critère diagnostique s'il est supérieur ou égal à 4 [24].



Figure 17 : L'examen au Vert de Lissamine

2.4 Le test de Schirmer (Figure 18)

Une bandelette de papier buvard est insérée sous la paupière inférieure. La sécrétion des larmes va progressivement humidifier la bandelette. Le test, qui mesure la quantité des larmes, est considéré comme un critère diagnostique si la bandelette est humidifiée sur 5 mm ou moins en 5 mn [23].



Figure 18 : Le test de Schirmer

3. La biopsie de glandes salivaires accessoires :

C'est un examen peu invasif, indispensable pour faire le diagnostic de SGS s'il n'existe pas d'anticorps anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La) dans le sérum, réalisé en ambulatoire, le plus souvent par un ORL ou un stomatologue, mais aussi par tout médecin formé à cette technique [23]. Les lésions histologiques sont constituées par un infiltrat lymphocytaire réalisant la sialadénite lymphocytaire focale qui se définit comme au moins un agrégat périvasculaire et/ou péricanalaire de 50 lymphocytes/4 mm², correspondant aux grades 3 et 4 de la classification de Chisholm ou à un focus score supérieur ou égal à 1 par 4 mm² (Tableau 04). Les grades 1 et 2 ne constituent pas une inflammation pathologique [27].

Tableau 04 : Score de Chisholm

Grades de Chisholm	Infiltrat lymphocytaire
0	Absence d'infiltrat
1	Infiltrat léger
2	Infiltrat moyen (moins de 1 foyer/4 mm ² = focus score < 1)
3	Au moins 1 foyer/4 mm ² (focus score = 1)
4	Plus de 1 foyer/4 mm ² (focus score > 1)

1 foyer/4 mm² = focus score à 1 = un agrégat de plus de 50 lymphocytes sur un espace de 4 mm².

Seuls les grades 3 et 4 correspondent à un infiltrat lymphocytaire pathologique.

Les grades 1 et 2 n'ont pas de valeur pathologique [23].

➤ Diagnostic positif

Il est indispensable de faire le diagnostic le plus précocement possible car cette maladie nécessite un suivi particulier et peut justifier l'utilisation de traitements immunosuppresseurs lors des complications systémiques graves [25]. Il faut donc que le patient réponde aux critères diagnostiques consensuels internationaux de syndrome de Sjögren [23]. En 2002, la communauté médicale internationale a adopté les critères établis par l'American European Consensus Group (AECG) (**Annexe06**). En sus des critères subjectifs et objectifs du syndrome sec, figurent deux critères « durs » : la présence d'au moins un focus score à l'examen d'une biopsie des glandes

salivaires accessoires et / ou la présence d'AC anti-SSA+/- SSB [25]. En 2016 de nouveaux critères ont été proposés par l'American College of Rheumatology (ACR), par un groupe d'experts pluridisciplinaire, le groupe Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) (ANNEXE07). En pratique quotidienne, et dans l'attente des études de validation des critères ACR, les critères AECG doivent être utilisés [25].

III.5 Evolution et pronostic

1. Activité de la maladie et mortalité

Un nouveau set de critères d'activité, l'ESSDAI (EULAR/ Sjogren's syndrome disease activity index), a été récemment développé par un consortium européen. Il permet de prendre en compte non seulement le syndrome Sec mais aussi les atteintes viscérales fréquentes et les anomalies biologiques [25]. (ANNEXE 08) Les services espagnols de médecine interne ont collectés plus de 1000 patients avec SGSp et analysés la survie en fonction des critères ESSDAI au diagnostic. Après un suivi moyen de 117 mois, 115 des 1045 (11%) patients ont décédés. Les taux de survie étaient de 96%, 92%, 81% et 60% à respectivement 5, 10, 20, 30 ans [25]. Les principaux facteurs prédictifs au diagnostic en termes de mortalité globale après analyse multi variée étaient :

- le sexe masculin,
- la présence d'une cryoglobulinémie et d'un taux de complément C4 bas.

Les domaines ESSDAI concernant les signes généraux, pulmonaires et biologiques étaient associés à un risque de mortalité augmenté. Ainsi un score ESSDAI élevé >1, une activité élevée dans au moins un des domaines ESSDAI, et des anomalies biologiques particulières (lymphopénie, Ac anti-SSB, gammopathie monoclonale, C4 bas et/ ou cryoglobulinémie) s'accompagnaient d'une mortalité élevée avec des hazard ratio (HR) entre 3 et 10 [25].

2. Le SGS primitif est la maladie auto-immune associée au plus grand risque de développée

et évaluée vers un lymphome : La survenue d'un Lymphome B constitue la complication systémique la plus sévère. On estime qu'entre 5% et 10% des patients souffrant de SGSp développent un lymphome au cours de leur vie. La majorité des lymphomes compliquant le SGSp est représenté par les lymphomes de la zone marginale et notamment le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses [24]. La première localisation en fréquence est l'atteinte des glandes salivaires. Au plan histologique, le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses se caractérise par la présence d'un épithélium. Le 2eme type histologique est représenté par le lymphome B diffus à grande cellules [25]. Certains facteurs sont prédictifs de survenue de lymphome (ANNEXE 09) chez les patients atteints de SGSp et cela a un double intérêt :

- l'identification précoce des patients effectivement exposés à cette complication afin de personnaliser la prise en charge ;

- poser le diagnostic précocement avant la transformation en lymphome de haut grade dont le pronostic est réservé [25].

3. Mortalité et thérapeutique

A partir de base de données espagnole, les auteurs ont pu décrire l'emploi de l'hydroxychloroquine chez 25% des patients, des corticoïdes(GC) chez 42% dont 23% avec des GC<20mg/j, des immunosuppresseurs (IS) dans 13%, et du rituximab (RTX) chez 3% seulement. Fait intéressant, la prise d'HCQ était associée à une réduction de la mortalité mais aussi de moindre risque de lymphome. Ni la prescription de glucocorticoïdes ou ni celle d'immunosuppresseurs ne modifiait les courbes de survie en termes de mortalité ou de survenue de lymphome non hodgkinien [25].

IV. SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

IV.1 Introduction et définition

La Sclérodermie systémique (ScS) est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des microvaisseaux, caractérisée par la survenue de phénomènes de fibrose et d'oblitération vasculaire. Il existe deux formes phénotypiques principales de ScS : une forme cutanée diffuse qui s'étend vers la région proximale des membres et/ou du tronc, et une forme cutanée limitée où la sclérose cutanée ne touche que les extrémités des membres (sans aller au-delà des coudes et des genoux). Il existe aussi dans moins de 10% des cas des formes qui n'intéressent jamais la peau. On parle alors de ScS sine scleroderma [30].

IV.2 Epidémiologie

La ScS touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme). Il existe un pic de fréquence entre 45 et 64 ans. La prévalence de la ScS est encore mal connue. En France, une étude publiée en 2016 menée en Alsace permettant par extrapolation d'évaluer le nombre des patients adultes ayant une ScS entre 6000 et 9000. Chez l'enfant, la ScS est extrêmement rare et représente moins de 5% de l'ensemble des ScS. Elle touche a priori toutes les populations, mais elle est plus fréquente chez les personnes exposées à certains produits chimiques industriels [30].

IV.3 Physiopathologie

La physiopathologie de la sclérodermie systémique est assez complexe, mais elle est caractérisée par trois éléments principaux :

- Une hyperactivité des fibroblastes**, génétiquement prédisposés, responsables d'une synthèse excessive de collagène, surtout de type III, et d'autres éléments de la matrice extracellulaire (élastine, fibronectine, glycosaminoglycanes...). Ces fibroblastes semblent échapper aux mécanismes de rétrocontrôle et peuvent résister à l'apoptose ;

- Une activation des cellules endothéliales** qui sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance capables d'activer les fibroblastes ;

- Une réaction immunitaire** caractérisée par l'activation de différentes cellules immunitaires (macrophages, mastocytes, lymphocytes, plaquettes) capables d'activer les fibroblastes, mais aussi les cellules endothéliales [31]. Principale difficulté est de savoir quels sont les phénomènes inducteurs qui relient les trois composantes essentielles de la pathogénie de la sclérodermie et comment ils s'établissent :

- L'hyperactivité fibroblastique** s'explique par une prédisposition génétique (gènes du TGF β , dlla fibrilline et de procollagène A1...) et par l'effet de différents facteurs de croissance et de cytokines dont la synthèse est induite par des facteurs d'environnement (toxiques, micro-organismes...). Ces principaux facteurs sont produits par des cellules de l'immunité (lymphocytes T, macrophages, mastocytes), les plaquettes et les cellules endothéliales. Il s'agit essentiellement:

du TGFβ (transforming growth factor), produit par les cellules de l'immunité, l'endothélium, mais aussi par les fibroblastes eux-mêmes, du CTGF (connective tissue growth factor), essentiellement produit par les fibroblastes sous l'effet du TGFβ, de l'endothéline, produite par l'endothélium, du PDGF (platelet derived growth factor) plaquettaire, de différentes autres cytokines et chémokines (MCP1, IL-1, 4, 6, 13 et TNFα), produites par les cellules de l'immunité, l'endothélium et les fibroblastes. Ces cellules vont produire un excès de collagène et des composés de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine, élastine) combinés à un défaut de leur catabolisme. Ce déséquilibre s'explique par une synthèse excessive de métalloprotéinases insuffisamment inhibées par leur TIMP (tissu inhibitor MMP). Ces cellules, qui expriment des adhésines (ICAM1), HLA DR et les récepteurs du TGFβ, ne sont pas sensibles au rétrocontrôle exercé par des fragments de collagène et échappent partiellement à l'apoptose.

-L'hyperactivité endothéliale s'explique par différents facteurs immunitaires et d'environnement (toxique, micro-organismes). Cela se traduit par l'apparition de lésions micro vasculaires et la synthèse de différents facteurs (en particulier l'endothéline), qui vont interagir avec le système immunitaire et, surtout, activer le fibroblaste [31].

Cette dérégulation est liée à : Des facteurs génétiques, en particulier de gènes de la fibrilline et de certaines Cytokines profibrosantes comme le TGFβ1, Mais aussi à des facteurs d'environnement infectieux et/ou toxiques [30].

Facteurs génétiques, toxiques et d'environnement favorisant l'apparition d'une sclérodémie systémique :

<p>1. Facteurs génétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gènes de la réaction immunitaire : HLA DR3, HLA DR4, HLA DR1 - Gènes des cytokines : TGFβ -Gènes de la matrice extracellulaire : fibrilline, procollagène A1
<p>2. Facteurs toxiques</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bléomycine -Sympathicomimétiques (anorexigènes, amphétamines, cocaïne) -Solvants : trichlo et penchloréthylène -Chlorure de vinyle -Résine époxyde -Silice (syndrome d'Erasmus) -Dérivés de l'aniline (syndrome de l'huile espagnole frelatée et syndrome du l-tryptophane)
<p>3. Facteurs infectieux</p> <ul style="list-style-type: none"> -Herpès virus (CMV, EBV) -Parvovirus B19 -Helicobacter pylori

IV.4 Diagnostic

➤ Clinique

La présentation clinique de la SCS est très hétérogène [30].

1. Le phénomène de Raynaud (>95% des cas)

Le phénomène ou syndrome de Raynaud se caractérise par un changement de la coloration de la peau et un engourdissement des extrémités. Habituellement, il est causé par un trouble de la circulation sanguine déclenché par le froid ou par le stress. Selon certaines études, il touche de 5 à 20 % de la population générale, principalement dans les zones climatiques froides. En fait, on estime qu'environ 3 % des personnes présentant un phénomène de Raynaud isolé sont à risque de souffrir de sclérodémie systémique. Parce qu'il peut se manifester jusqu'à dix ans avant les autres symptômes de la maladie c'est le Raynaud primitif, les experts le considèrent comme un signe pouvant permettre un dépistage précoce. Chez les personnes atteintes de ScS, le Raynaud débute habituellement plus tardivement, vers l'âge de 40 ans c'est le Raynaud secondaire, et est habituellement plus sévère. Il affecte le plus souvent les deux mains de manière symétrique mais il peut également toucher les pieds, le nez, la langue et les oreilles. Il peut s'accompagner d'ulcères digitaux, voire de gangrène [30].

2. Les signes cutanés et muqueux

2.1 La sclérose cutanée : est parfois absente (sclérodémie sine scleroderma). Ou non encore présente. Elle peut évoluer en 3 phases :

-Phase œdémateuse : inconstante, observée surtout dans les formes diffuses, caractérisée par un gonflement des doigts et des mains, parfois des membres, qui sont infiltrés.

-Phase indurée : épaissement cutané. La peau ne peut plus être plissée, pouvant aussi adhérer aux plans profonds. La sclérose du visage est responsable d'une disparition des rides du front, d'un nez fin et pincé, d'une diminution de l'ouverture buccale (figure 19) mesurée par la distance entre les arcades dentaires (si distance entre les arcades dentaires < 40 mm).



Figure 19 : limitation de l'ouverture buccale

-Phase atrophique : Atrophie puis disparition de l'hypoderme aboutissant à une peau fine, un aspect affiné des lèvres, une exagération des plis radiés péri-buccaux [30].

La technique la plus utilisée pour évaluer l'extension de la sclérose cutanée est le calcul du score de Rodnan modifié sur 51 points, qui est validé comme outil pronostique et critère intermédiaire de jugement au cours de la forme cutanée diffuse [30]. (ANNEXE 10)

2.2 Les troubles trophiques

2.2.1 Ulcères digitaux (figure 20) : ils peuvent être :

-**D'origine ischémique**, touchant les extrémités des doigts (pulpaire le plus souvent) et pouvant évoluer vers une nécrose, voire une gangrène ;

-**D'origine mécanique ou traumatique** en regard d'une calcinose en extrusion ou en regard d'un point de pression contre un relief osseux [30].

Fréquence : 50% au cours de l'évolution des ScS. ¾ des ulcères digitaux surviendront au cours des 5 premières années de la ScS. ulcères digitaux pulpaire laissent une cicatrice pulpaire cupuliforme dénommée « pitting scar ». Ischémie digitale peut entraîner une gangrène distale ou un faux panaris (source d'amputations abusives) [30].

➤ Facteurs de risque des ulcères digitaux

-Sexe masculin

-Age jeune de survenue du phénomène de Raynaud

-Phénomène de Raynaud sévère

-Sclérodermie systémique diffuse

-score de Rodnan élevé

-Présence anti-Scl 70

-Atteinte pulmonaire : altération de la diffusion DLCO, PID

-Arthralgies

-Cicatrices d'ulcères pulpaire.



Figure20 : Ulcérations digitales

2.2.2 Cicatrices pulpaire : qui persistent parfois après la guérison d'un ulcère [30].

2.2.3 Calcinoses : lorsqu'elles existent, elles siègent au niveau des parties molles, le plus souvent aux extrémités des doigts des mains. Elles doivent aussi être recherchées sur les faces d'extension

des avant-bras ou sur les faces antérieures des genoux. Il existe des formes très étendues, touchant les zones périarticulaires, voire articulaires, les muscles et les tendons de prise en charge difficile [30].

2.2.4 Télangiectasies : lorsqu'elles sont présentes, elles sont localisées le plus souvent aux mains, au visage, aux lèvres et à la cavité buccale [32].

2.2.5 Troubles de la pigmentation : des plages d'hyperpigmentation et/ ou de dépigmentation peuvent être observées. Quelquefois, un aspect mélanodermique est retrouvé [32].

3. Atteinte digestive

Après la peau, c'est l'appareil digestif qui est le plus fréquemment touché, l'atteinte digestive au cours de la ScS est la cause de 10 % des décès après l'atteinte rénale, pulmonaire interstitielle et l'HTAP. Elle peut toucher n'importe quelle partie du tractus depuis la cavité buccale jusqu'au sphincter anal. Le syndrome sec est fréquent, parfois il y a une microangiopathie sclérosante des glandes salivaires, voire un authentique syndrome de Sjögren associé [33].

3.1 Atteinte œsophagienne (75-90%)

Les atteintes motrices œsophagiennes sont les plus fréquemment observées et concernent **75 à 90 %** des patients tandis que les atteintes de l'estomac du grêle et du côlon sont objectivées chez respectivement 50, 40 à 70 et 20 à 50 % des patients. Les symptômes sont variables : dyssynergie du corps œsophagien à l'origine de dysphagie, perte de continence du sphincter inférieur de l'œsophage favorisant un reflux gastroœsophagien évoluant dans un contexte de pyrosis, d'œsophagite peptique ulcérée et/ou hémorragique, d'évolution parfois sténosante [33].

3.2 Atteinte gastrique (50%)

Elle peut être révélée par un syndrome dyspeptique, sensation de satiété précoce avec ballonnement, nausées et vomissements secondaires à la gastroparésie. Une hémorragie digestive peut révéler un estomac « pastèque » (gastrite antrale télangiectasique) [33].

3.3 Atteinte intestinale (40-70%)

La parésie intestinale progressive favorisant la malabsorption et la pullulation microbienne. Cette dernière aggrave la maldigestion et la distension liquidienne des anses. Ce tableau évolue vers un syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique à l'origine d'épisodes de translocations bactériennes favorisant la survenue de septicémies à bacilles Gram négatif [33].

3.4 Atteinte colique (20-50%)

Le principal signe clique est une constipation (2 selles spontanées hebdomadaires) opiniâtre émaillée d'épisodes de débâcle diarrhéique associée à un météorisme abdominal, pouvant aboutir à un syndrome occlusif lié à la formation de fécalomes [33].

3.5 Atteinte ano-rectale

Les nerfs et les muscles du rectum et de l'anus peuvent être atteints, ce qui peut entraîner des douleurs, et dans certains cas une incontinence anale (émission involontaire de gaz et/ou de selles). Une rééducation des muscles, voire une intervention chirurgicale, peuvent rétablir un meilleur contrôle de ces muscles [33].

Ces atteintes digestives, lorsqu'elles sont présentes, peuvent entraîner **une dénutrition** qu'il faut rechercher par une perte de poids, le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi qu'un dosage de l'albuminémie. Le diagnostic de dénutrition sera posé devant un ou plusieurs des critères suivants [30] : perte de poids >5% en 1 mois ou >10% en 6 mois, IMC < 21 kg/m², albuminémie < 35 g/L. Une perte de poids d'au moins 10 % du poids de base est un critère de gravité [33].

À un stade précoce, l'atteinte de la motricité digestive peut être prouvée par une étude manométrique du ou des segments de tube digestif concernés. Plus tardivement, les explorations endoscopiques et les opacifications radiologiques permettent de visualiser l'évolution sténosante et l'aspect rétractile, parfois spectaculaire des lésions [33]. On peut classer les atteintes digestives selon quatre degrés de gravité :

Minime : hypo-péristaltisme du tiers inférieur de l'œsophage, anomalies de la motricité de la grêle;

Modérée : la pullulation microbienne nécessitant des traitements antibiotiques ;

Sévère : syndrome de malabsorption avec Breath test positif ; épisodes de pseudo-obstruction ;

Évoluée : atteinte digestive nécessitant une assistance nutritionnelle entérale ou parentérale [33].

4. Atteinte pulmonaire (70%)

L'atteinte pulmonaire est une cause principale de morbi-mortalité. La PID et l'HTAP sont les deux manifestations pulmonaires les plus fréquemment décrites et les plus graves au cours de l'évolution de ScS [30].

4.1 Pneumopathie infiltrante diffuse (PID)

La prévalence des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) au cours de la ScS varie selon les données cliniques de **30 à 50 %**. La PID de la sclérodermie reste longtemps asymptomatique : moins de 1 % des patients ont des signes cliniques au moment du diagnostic de la ScS [33]. Dans sa phase précoce, la PID est rarement symptomatique, et seules les anomalies fonctionnelles respiratoires et/ou tomodensitométriques permettent de la déceler [30]. Le signe précoce de la PID est une altération récente de la DLCO. Toutefois, une diminution isolée de la DLCO ne permet pas d'assurer le diagnostic de PID puisque celle-ci peut également être altérée en cas d'HTAP. Le distinguo entre ces deux pathologies est facilité par la réalisation d'une TDM-HR [09]. En revanche, l'auscultation des bases pulmonaires révèle précocement des râles crépitants. C'est progressivement, au fur et à mesure de l'extension et de l'aggravation de l'infiltration pulmonaire

qu'apparaît la dyspnée à l'effort. La toux est l'autre symptôme parfois associé, le plus souvent sèche. Elle accompagne les formes modérées à sévères de PID. Plus rarement, les patients rapportent des douleurs thoraciques, exceptionnellement peut survenir une hémoptysie [33]. Les anticorps anti-SCL-70 sont associés à une prévalence plus importante de PID [09]. Radiographie de thorax est normale dans les PID débutantes [30]. Formes plus étendues : syndrome interstitiel réticulo-nodulaire bilatéral prédominant aux 2/3 inférieurs des poumons, plus rarement microcalcifications et épanchement pleural limité [33]. TDM en haute résolution (intérêt diagnostique et pronostic et peut guider le traitement), constitue l'examen de référence, obligatoire dans l'évaluation initiale de la maladie, permet de dépister la PID de manière très précoce :

- Aspect le plus classique est celui en verre dépoli (peuvent correspondre à une inflammation locale avec alvéolite, potentiellement réversible sous traitement ou alors à des lésions déjà fibreuses),
- apparaissent ensuite des images linéaires ou réticulaires, septales ou intra-lobulaires,
- puis un aspect en rayons de miel avec des bronchectasies par traction (correspondent à une fibrose plus évoluée, fixée, peu accessible à un traitement et de plus mauvais Pc) [30].

Lésions prédominent dans les régions postérieures et périphériques des lobes inférieurs

- Près de 55% des patients ont un examen initial anormal, plus fréquemment si ScS est diffuse

- Si la TDM haute résolution est initialement normale, seulement **15%** des patients vont développer une PID à 5 ans [33].

-Evolution se fait vers les hiles et vers les sommets :

- Potentiel évolutif imprévisible ;
- Certaines formes évoluent rapidement durant les trois premières années de la maladie ;
- Dans d'autres cas, la fibrose reste limitée et stable dans le temps avec parfois un potentiel évolutif plus tardif ;
- Surveillance régulière s'impose [33].

-Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) : permettent d'apprécier la gravité du syndrome restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale <80 %, diminution de la capacité vitale forcée <75%), excellent examen de dépistage et d'évaluation de la gravité d'une PID [33].

- L'altération de la DLCO apparaît parallèlement. Une diminution isolée de la DLCO avec des volumes pulmonaires normaux doit faire rechercher une HTAP.
- DLCO < 60 % de la théorique associée à un syndrome restrictif constitue un élément de mauvais pronostic d'une PID
- Progressivement, les gaz du sang s'altèrent.
- EFR avec DLCO doivent être réalisées tous les ans [33].

On peut classer le degré de sévérité de l'atteinte interstitielle selon quatre niveaux :

Minime : si la capacité vitale forcée est entre 70 et 80 % avec une DLCO entre 70 et 80 % ;

Modérée : si la capacité vitale forcée est entre 50 et 69 % et la DLCO entre 50 et 69 % ;

Sévère : si la capacité vitale forcée est inférieure à 50 % et la DLCO inférieure à 50 % ;

Évoluée : si l'oxygénothérapie est nécessaire [33].

-Le lavage broncho-alvéolaire : peut montrer une alvéolite à neutrophiles considérée comme un élément de mauvais pronostic à long terme à l'inverse des alvéolites lymphocytaires traduisant une atteinte débutante plus inflammatoire [09]. Cependant, la place exacte du lavage broncho-alvéolaire dans la stratégie diagnostique et thérapeutique de la PID de la ScS reste à déterminer [33].

L'importance de la fibrose pulmonaire peut amener progressivement à une augmentation des pressions pulmonaires à l'origine d'une hypertension pulmonaire secondaire. Il est parfois difficile de la différencier de l'HTAP qui d'ailleurs peut être associée. L'hypertension pulmonaire secondaire à la fibrose pulmonaire est en général modérée avec conservation de l'index cardiaque. Si la pression de l'artère pulmonaire moyenne est supérieure à 45 mmHg, l'hypertension pulmonaire est dite disproportionnée. Il faut alors craindre une authentique HTAP associée [33].

➤ **Facteurs pronostic :**

-PID intéressant > **20%** de la surface pulmonaire ;

-Capacité vitale forcée <**70%** de la théorique ;

-DLCO < **75%** (sans HTAP disproportionnée) ;

-PID extensive : facteur prédictif d'aggravation [33].

4.2 Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP est la « bête noire » de la ScS. Elle concerne 7 à 12 % des ScS limitées que diffuses. Le taux de survie à un an dans les séries les plus récentes est de l'ordre de 55 % [33]. L'HTAP de la ScS est trois fois sur quatre isolée, et une fois sur quatre associée à la fibrose pulmonaire (on parle alors d'hypertension pulmonaire associée). Parfois, l'hypertension pulmonaire est mixte [33].

• **Physiopathologie** : Trois mécanismes contribuent à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires : la vasoconstriction ; le remodelage de la paroi du lit vasculaire pulmonaire et ; des phénomènes de thrombose in situ [33]. Il existe un défaut de production par les cellules endothéliales de substances vasodilatatrices comme le monoxyde d'azote, la prostacycline (PGI₂) avec un excès de libération de médiateurs vasoconstricteurs telle l'endothéline [33]. Comme dans l'HTAP idiopathique, les vaisseaux pulmonaires sont le siège d'une hypertrophie de la médiane des artères de petits calibres avec une prolifération des cellules musculaires lisses, une fibrose

intimale et des lésions plexiformes correspondant à une prolifération des cellules endothéliales [30].

• **Diagnostic** : La dyspnée est le maître symptôme de l'HTAP, mais malheureusement son diagnostic est évoqué souvent à un stade avancé d'évolution puisque 55 à 75 % des patients sont en classe fonctionnelle NYHA III ou IV au moment du diagnostic [30]. Un éclat de B2 au foyer pulmonaire doit attirer l'attention. Plus tardivement surviennent des douleurs thoraciques angineuses témoins de l'ischémie du ventricule droit, des lipothymies voire des syncopes d'effort ou des hémoptysies constituent des critères de gravité [33]. Un diagnostic précoce s'accompagne d'une meilleure survie, c'est pourquoi l'Organisation mondiale de la santé et la Société britannique de cardiologie recommande la pratique annuelle d'un écho-doppler cardiaque chez tout patient atteint de ScS même en l'absence de symptôme évocateur d'HTAP [33]. En effet la radiographie de thorax et l'électrocardiogramme ne sont modifiés que dans les formes déjà évoluées. C'est donc bien l'écho-doppler cardiaque avec mesure de la fuite tricuspидienne permettant le calcul du gradient entre l'oreillette et le ventricule droit (gradient OD/VD) qui constitue l'outil de dépistage [33]. Le cathétérisme cardiaque droit reste cependant l'examen de référence pour confirmer le diagnostic. Sans cela, peut être porté à tort le diagnostic d'HTAP précapillaire alors qu'il s'agit d'une hypertension pulmonaire postcapillaire par dysfonction ventriculaire gauche. Cette dysfonction ventriculaire gauche peut parfois échapper à l'échographie. L'HTAP se définit comme une pression pulmonaire moyenne supérieur à 25 mmHg au repos ou à 30 mmHg à l'effort avec une normalité de la pression artérielle pulmonaire occluse (<15mm Hg) [33].

Le cathétérisme droit permet également d'apprécier la gravité et le pronostic de l'HTAP notamment par la mesure de l'index cardiaque [33]. Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont également intéressantes, car la coexistence d'une altération de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone rapportée au volume alvéolaire (DLCO/VA) associée à une normalité des volumes pulmonaire est évocatrice de la présence d'une HTAP [33].

➤ **Facteurs de risque**

Associés la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire chez un patient sclérodermique :

- Âge avancé (> 65 ans).
- Durée d'évolution prolongée de la ScS (> 10 ans).
- Sous-type cutané limité.
- Présence d'anticorps anticentromère.
- Taux de NT-proBNP élevé.
- Ratio CVF/DLCO > 1 [33].

➤ **Facteurs de mauvais pronostic** :

- Insuffisance cardiaque droite.
- Progression rapide des symptômes.
- Syncope.
- Dyspnée stade IV.
- Test de marche 6 minutes < 300m.
- VO₂ < 12ml/min/kg.
- BNP/proBNP très élevées.
- Présence de péricardite.
- POD>15mmhg ou IC < 2l/min/ m² [33].

5. Atteinte cardiaque

Les atteintes sont multiples et assez peu spécifiques. Il peut s'agir d'une atteinte péricardique, d'une atteinte du myocarde voire de l'endocarde plus rarement [30]. Le plus souvent, cette atteinte cardiaque est secondaire, faisant suite à une hypertension pulmonaire (HTAP ou hypertension pulmonaire secondaire à une fibrose pulmonaire) à l'origine d'une dilatation progressive des cavités droites aboutissant parfois à un tableau d'insuffisance cardiaque droite. Peut aussi être la conséquence d'une hypertension artérielle de cause rénale à l'origine d'une cardiomyopathie hypertrophique ventriculaire gauche [33].

5.1 Des épanchements péricardiques sont parfois rapportés, ils sont rarement symptomatiques et paraissent fréquents sur les données autopsiques, particulièrement dans les formes limitées de la ScS [30].L'épanchement péricardique constitue un critère de gravité lorsqu'existe une HTAP [33].

5.2 De rares cas de péricardite aiguë voire de tamponnade ont été rapportés [30].

5.3 L'atteinte myocardique peut aussi être **primitive**, spécifique de la ScS. Cette atteinte primitive est souvent peu symptomatique, et de ce fait largement sous-estimée puisque les données autopsiques montrent que l'atteinte myocardique est présente chez près de 80 % des patients. Il peut s'agir d'une atteinte myocardique focale ou diffuse touchant les deux ventricules [33].S'il existe une atteinte myocardique au cours de la ScS, on considère qu'elle est :

Modeste, si à l'ECG il y a des troubles de la conduction, si la fraction d'éjection du ventricule gauche est entre 45 et 49 % ;

Modérée, s'il existe des anomalies rythmiques non significatives ou une fraction d'éjection du ventricule gauche entre 40 et 44 %.

Sévère, s'il existe des troubles du rythme nécessitant la mise en route d'un traitement spécifique ou si la fraction d'éjection est inférieure à 40 %.

Évoluée, s'il existe des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive ou si la fraction d'éjection est inférieure à 30 % [33].

5.4 Il n'y a pas habituellement d'atteinte des **troncs coronaires** [30].

- **L'expression clinique**

Variable, allant de l'absence de symptômes à des douleurs angineuses, voire un tableau d'IDM à coronaire saine [33]. Troubles du rythme ou de la conduction [30]. Lorsque la fibrose myocardique touche les cavités gauches, elle s'exprime volontiers par une altération de la fonction diastolique ventriculaire avec une fonction systolique longtemps conservée [33]. L'altération diastolique peut retentir en amont et être à l'origine d'une HTAP post-capillaire, que seul parfois le cathétérisme cardiaque droit peut révéler [30].

Altérations microcirculatoires myocardiques peuvent être mises en évidence par une scintigraphie au thallium, alors que les artères coronaires paraissent saines en coronarographie. Le développement des nouvelles techniques d'exploration myocardique comme le doppler tissulaire et l'imagerie par résonance magnétique cardiaque devraient nous permettre dans les années à venir à mieux connaître et mieux comprendre l'atteinte myocardique spécifique de la ScS [33].

6. Signes articulaires et musculo-tendineux

6.1 Atteintes articulaires :

Il s'agit le plus souvent d'arthralgies inflammatoires et de raideur des doigts, des mains et des poignets. Plus rarement, des arthrites sont observées : environ 10-20% des patients ont des synovites cliniques au cours de leur maladie. Des déformations articulaires importantes peuvent survenir et s'intriquer avec l'atteinte dermatologique pour induire des déformations complexes et invalidantes [15].

6.2 Les atteintes téno-synoviale :

Elles entraînent des frictions tendineuses (crépitations à type de "cuir neuf") qui sont un marqueur de sévérité de la maladie. Dans les formes sévères, survenue possible d'une rétraction irréductible des doigts. L'atteinte téno-synoviale peut être à l'origine d'un syndrome du canal carpien [15,30].

6.3 Les atteintes musculaires : elles vont de simples myalgies à un déficit moteur proximal. La scleromyosite associait un tableau de myosite qui se définissait par la présence d'une myalgie, une crampe musculaire avec une élévation des enzymes musculaires (LDH, Aldolase et CPK). L'histologie cutanée était évocatrice d'une sclérodermie [30].

6.4 Les atteintes osseuses : des résorptions osseuses à type d'acro-ostéolyse doivent être recherchées. Elles touchent principalement les phalanges distales des mains et des pieds, mais

peuvent également intéresser d'autres sites. Il existe également un risque accru d'ostéopénie et d'ostéoporose [30].

7. Atteinte rénale

• La crise rénale sclérodermique

Survient plus volontiers chez les patients ayant une ScS diffuse récente, rapidement progressive. Cette complication grave concerne près de 20 % des ScS diffuses, près de trois fois sur quatre dans les trois premières années d'évolution de la maladie [33]. Les patients ayant des anticorps anti-ARN polymérase de type III sont plus à risque [30]. De plus, l'utilisation de corticoïdes à des doses supérieures ou égales à 15 mg/24 h multiplie par huit le risque de survenue d'une crise rénale aiguë sclérodermique. À l'inverse, la D-pénicillamine pourrait avoir une action protectrice [30]. Le diagnostic de crise rénale aiguë sclérodermique est en général facile devant la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) sévère, d'installation brutale, accompagnée de céphalées, de troubles visuels, parfois de convulsions, de défaillance cardiaque, d'épanchement péricardique. Il s'agit d'une HTA maligne avec hémorragie et exsudat au fond de l'œil. On retrouve aussi une hématurie microscopique, une protéinurie [33]. Sur le plan biologique : il existe une insuffisance rénale rapidement évolutive oligurique, une anémie hémolytique avec des schizocytes et une thrombopénie réalisant un tableau de microangiopathie thrombotique [33]. L'HTA est rénine dépendante. Des taux élevés de rénine retrouvés avant, persistent tout au long de la crise rénale [30]. Cependant, environ 10 % des **crises rénales sclérodermiques sont normotensives**, leur diagnostic est alors plus difficile [33]. (ANNEXE 11)

-biopsie rénale : dans les formes typiques, elle n'est pas nécessaire, on observe deux principaux types de lésions : **Les premières lésions** sont propres à la sclérodermie, existent même en l'absence de crise rénale et sont à type de : microangiopathie sclérosante ; **Les deuxièmes** sont semblables aux HTA malignes, elles prédominent sur les artères inter-lobulaires avec une intense prolifération intimale et des dépôts de substances mucoïdes sans infiltration cellulaire donnant un aspect en bulbe d'oignon [30].

Ces modifications aboutissent à la réduction et à l'oblitération de ces artères.

-Nécrose fibrinoïde des artères pré-glomérulaires et des capillaires glomérulaires.

-Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire témoigne de l'hyperréninémie caractéristique.

-Atteinte tubulo-interstitielle est possible, secondaire aux lésions vasculaires

- En immunofluorescence existent volontiers des dépôts d'immunoglobulines et de complément au niveau de la paroi des petites artères [33].

➤ Facteurs prédictifs de survenue de Crise Rénale Sclérodermique

-Evolution rapide de la maladie < 4 ans.

- Atteinte cutanée diffuse.
- Epaissement cutané rapidement évolutif.
- Utilisation préalable de corticoïdes à forte dose ($\geq 15\text{mg/j}$) dans les 3 mois précédents ou de ciclosporine (effet vasoconstricteur).
- Froid (spasme vasculaire).
- Anticorps anti-RNA polymérase de type III.
- Apparition d'une atteinte cardiaque : Insuffisance cardiaque, Epanchement péricardique ;
- Apparition d'une anémie.
- Race noire (américain+++).
- Grossesse [30].

-Le pronostic de la crise rénale aiguë sclérodermique s'est considérablement modifié depuis l'introduction des inhibiteurs d'enzyme de conversion et l'amélioration des techniques de dialyses. La survie à un an était de l'ordre de 15 % avant l'ère des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, mais le pronostic de la crise rénale reste néanmoins encore redoutable puisqu'on observe environ 20 % de décès dans les séries les plus récentes, notamment par défaillance multiviscérale, complications infectieuses et de la dialyse. La prescription préalable d'inhibiteurs d'enzyme de conversion ne semble cependant pas prévenir ce risque [33].

➤ **Facteurs de mauvais pronostic**

- Sexe masculin.
- L'âge > 50 ans.
- Décompensation cardiaque.
- Mauvais contrôle de la PA dans les 3 premiers jours.
- Créatinine > 270 mmol/l à l'introduction des IEC.
- Dialyse initiale.
- Formes normotensives [33].

8. Manifestations neuropsychiatriques

L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle, mais les troubles de l'humeur dont les troubles dépressifs et les troubles cognitifs sont plus fréquents que dans la population générale [33].

➤ **Paraclinique**

Les examens Paraclinique permettent :

- De confirmer le diagnostic de ScS si les signes cliniques sont insuffisants.
- De rechercher des complications viscérales.

1. Examens permettant de confirmer le diagnostic

La recherche d'autoanticorps et la réalisation de la capillaroscopie péri unguéale constituent les examens complémentaires de première intention réalisés au stade de suspicion de ScS [34].

1.1 Recherche d'auto-anticorps

AC anti-nucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 : la plupart des patients (>90%) ont des ANA à un titre >1/160 ou >1/200 [6]. Deux principaux types de fluorescence sont observés, aspect anticentromère et aspect nucléolaire [6]. Cependant, dans 20 à 30% des cas, il n'y a pas d'antigène cible identifié. Pour les patients sans AAN ou sans spécificité identifiée, il est utile de les reconstrôler à distance car ils peuvent se positiver secondairement ou exprimer secondairement une spécificité. Les principaux AAN retrouvés au cours de la ScS (habituellement exclusifs) :

- AC anti-centromères définis par l'aspect de la fluorescence.
- AC anti-topoisomérase 1 (Anti-Sc170). Leur identification repose sur l'immunoblot.
- AC anti-ARN polymérase III, associés à un risque élevé de crise rénale sclérodermique. Leur identification repose sur l'ELISA ou l'immunoblot selon les laboratoires [6].
- Ac anti-U1RNP qui peuvent être retrouvés au cours de la ScS. Ces Ac ne sont pas spécifiques de la ScS car ils sont présents dans le syndrome de Sharp (connectivite mixte) et d'autres formes de chevauchement [6]. L'identification des Ac spécifiques permet d'identifier des formes de ScS plus à risque de certaines complications viscérales. Par exemple, un patient donné avec anti-Sc170 peut n'avoir aucune atteinte viscérale notamment pulmonaire alors qu'un patient donné avec anticentromère peut avoir une PID sévère [30].

1.2 Capillaroscopie péri unguéale

Cet examen permet de rechercher une microangiopathie organique. Seule la présence de mégacapillaires et la raréfaction capillaire sont des éléments caractéristiques (mais non complètement spécifiques) de la ScS. Cette microangiopathie organique peut prendre 3 principaux aspects décrits par Cutolo, sans qu'ils soient exclusifs car des « stades » différents peuvent se voir chez le même patient :

- Stade précoce** : présence de mégacapillaires,
- Stade actif** : réduction du nombre des capillaires, présence de mégacapillaires avec hémorragies
- Stade tardif** : réduction du nombre des capillaires avec plages désertes, néovascularisation. Ces différents stades ne constituent cependant pas des stades de gravité ou d'évolutivité de la sclérodermie [34].

2. Autres examens biologiques nécessaires lors du bilan initial

Le syndrome inflammatoire (CRP, VS) est discret avec une élévation modérée de la vitesse de sédimentation et une discrète hypergammaglobulinémie ; NFS-plaquettes ; réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH en cas de suspicion de crise rénale sclérodermique ; Ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, Glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie ; Albuminémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines) ; CPK ; bandelette urinaire (éventuellement ECBU et rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon) ; NT-proBNP (ou BNP) ; TSH ; Ferritinémie [34].

3. Examens paracliniques permettant de mettre en évidence une complication viscérale

3.1 Atteinte digestive

3.1.1 Examens biologiques

Dosage de l'hémoglobine ; Ferritinémie ; Dosages des vitamines B9 et B12 : en cas d'anémie macrocytaire arégénérative ; Dosage des vitamines liposolubles A, D, E K et vitamine B1 (Thiamine) en cas d'atteinte du grêle avec pullulation microbienne ; Electrophorèse des protides sériques ; Pré-albumine en cas de suspicion de dénutrition [34].

3.1.2 Examens morphologiques et actes techniques

3.1.2.1 Endoscopie oesogastro-duodénale : Elle est réalisée dans un but diagnostique en cas de symptômes digestifs hauts persistants, dans un but de dépistage de l'endo-brachyoesophage, à la recherche d'une œsophagite peptique, de télangiectasies gastro-duodénales voire d'un authentique estomac pastèque (gastrite antrale télangiectasique) [33].

3.1.2.2 Vidéocapsule : si anémie ferriprive inexplicée (fibroscopie digestive haute et basse normale et sans cause gynécologique) à la recherche de saignement par télangiectasies intestinales [34].

3.1.2.3 Manométrie œsophagienne : bien que son intérêt ne soit pas démontré, elle est réalisée par certaines équipes lors du bilan initial, surtout si le diagnostic de ScS reste douteux. Elle permet aussi de dépister des troubles moteurs œsophagiens et d'évaluer la sévérité ce qui peut permettre d'expliquer certains symptômes comme la dysphagie ou le reflux [34].

3.1.2.4 Un scanner abdominal en cas de syndrome occlusif ou de suspicion de pneumatose kystique.

3.1.2.5 La coloscopie doit être réalisée en cas de suspicion d'hémorragie digestive basse [34].

3.2 Atteinte pulmonaire

3.2.1 Pneumopathie infiltrante diffuse

3.2.1.1 Radiographie thoracique [30].

3.2.1.2 Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure des volumes pulmonaires, en particulier de la CVF (spirométrie) et de la capacité pulmonaire totale (CPT) (spirométrie ou pléthysmographie), mesure du rapport VEMS/CV, et mesure de la DLCO [33].

3.2.1.3 Tomodensitométrie thoracique haute résolution avec coupes fines, systématique chez tout patient quels que soient la forme de la ScS et le statut sérologique [33].

3.2.1.4 Biopsie pulmonaire : il n'y a pas d'indication à réaliser une biopsie pulmonaire chez les patients ayant une PID de ScS hormis de très rares cas particuliers [33].

3.2.2 Hypertension artérielle pulmonaire (HTP) Il est recommandé de dépister annuellement l'HTP par une échocardiographie et des EFR avec DLCO [34].

3.2.2.1 Examens biologiques

-Dosage du BNP ou du NT-proBNP.

-Gaz du sang artériel après réalisation du test d'Allen pour éliminer une thrombose cubitale.

-Uricémie (hyperuricémie= marqueur prédictif d'HTAP).

-En pratique, la mesure de la fuite tricuspидienne permet d'évaluer la PAPs [34].

-Seul le cathétérisme cardiaque droit peut confirmer le diagnostic [33].

3.3 Atteinte cardiaque

3.3.1 Examens biologiques

Peptides natriurétiques (BNP ou NT-proBNP) en cas de suspicion ou de dysfonction ventriculaire gauche ou droite, en cas d'HTAP ; Troponine en cas de suspicion d'ischémie coronaire ou de myocardite [34].

3.3.2 Examens morphologiques et actes techniques

ECG, Holter ECG sur 24h en cas de palpitations, lipothymie ou syncope ; Echographie-Doppler cardiaque ; Une IRM cardiaque peut être proposée en cas de symptômes cliniques ou paracliniques pour notamment différencier une atteinte inflammatoire (myocardite) d'une atteinte fibrosante (atteinte cardiaque primitive) mais ne doit pas être systématique [34].

3.4 Atteinte ostéo-articulaire

Dans les polyarthrites destructrices, l'association avec une polyarthrite rhumatoïde doit être recherchée avec un dosage des Ac anti-peptide cyclique citrulliné (CCP) et du facteur rhumatoïde [34].

3.4.1 Radiographies des mains à la recherche d'acro-ostéolyse, d'érosions ou de pincements articulaires et/ou de lésions de calcinose [30].

- Dans certains cas, un bilan lésionnel des arthrites et synovites peut être fait en réalisant une échographie pour analyser l'éventuelle composante inflammatoire avec Doppler, voire avec une IRM articulaire ou parfois un scanner notamment si un geste chirurgical est envisagé. Un densitomètre osseux peut aider à dépister une éventuelle ostéoporose [34].

3.5 Atteinte rénale

- **Crise rénale sclérodermique**

3.5.1 Examens biologiques

Créatinine, ionogramme plasmatique, urée ; Frottis sanguin avec recherche de schizocytes et dosage des réticulocytes ; LDH, bilirubine libre, haptoglobine ; Protéinurie des 24 heures ou protéinurie/créatininurie sur échantillon ; ECBU (recherche de leucocyturie, d'hématurie), En présence d'une hématurie microscopique et en l'absence d'HTA, une recherche d'ANCA sera réalisée (rares associations ScS et vascularite avec ANCA [34].

3.5.2 Examens morphologiques et actes techniques

3.5.2.1 Echographie rénale et en fonction du contexte Doppler des artères rénales (pour éliminer une sténose d'artère rénale associée) [30].

3.5.2.2 Biopsie rénale : la réalisation d'une biopsie rénale n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic de crise rénale sclérodermique et dans tous les cas sera réalisée après normalisation de la pression artérielle. En revanche, elle doit être réalisée dans les formes atypiques [30].

➤ Diagnostic positif

De nouveaux critères de classification de la ScS ont été établis par l'EULAR et l'ACR 2013 (ANNEXE 12). Ils apportent une meilleure sensibilité 91% et une meilleure spécificité 92 % [34].

IV.5 Les formes cliniques

Selon l'extension de la fibrose cutanée, on distingue classiquement deux grandes formes de la maladie : la sclérodermie systémique limitée et la sclérodermie systémique diffuse.

1. La sclérodermie systémique avec atteinte cutanée limitée 60%

La fibrose cutanée évolue lentement et se limite généralement aux mains, aux avant-bras, aux pieds et distalement par rapport aux coudes et aux genoux de même qu'au visage ; en plus du Raynaud apparu plusieurs années avant la fibrose cutanée, les autres symptômes sont la calcinose, le dysfonctionnement œsophagien, la sclérodactylie(ou fibrose limitée aux doigts) et les télangiectasies ; les organes internes sont touchés tardivement dans la forme limitée [30].

2. La sclérodermie systémique avec atteinte cutanée diffuse 40%

Les lésions sont situées sur le torse, l'abdomen, les bras et les épaules. Les patients avec atteintes cutanées diffuses de la maladie s'exposent à des défaillances d'organes, du fait probablement des anomalies de vascularisation conduisant à l'ischémie et à la fibrose généralisée. Ce type évolue

généralement rapidement. La maladie pulmonaire interstitielle et la crise rénale sclérodermique sont les complications majeures [30].

Plus récemment Leroy et al ont proposé de nouveaux critères de classification pour les ScS limitée et diffuse [36]. (ANNEXE13)

3. CREST syndrome

Etait identifiée par l'association Calcinose cutanée, phénomène de Raynaud, trouble de la motricité œsophagienne, Sclérodactylie, Télangiectasies [36]. Cependant, aucun de ces symptômes n'est spécifique du syndrome CREST et tous sont également rencontrés dans les ScS diffuses, De ce fait l'intérêt d'individualiser ce sous-groupe de patients est très limité et on parle plutôt aujourd'hui de ScS cutanée limitée [30].

4. Les formes associées

La ScS est associée à une autre maladie auto-immune dans environ ¼ des cas.

4.1 Sclérodermie et Myopathie inflammatoire

La scleromyosite associait un tableau de myosite qui se définissait par la présence d'une simple myalgie à un déficit moteur proximal, une crampe musculaire avec une élévation des enzymes musculaires (LDH, Aldolase et CPK). L'histologie cutanée était évocatrice d'une sclérodermie [34].

4.2 Sclérodermie et Syndrome de Sjögren

Un syndrome sec oculaire ou buccal est présent chez 1/3 à 2/3 des patients. La fréquence d'un syndrome de Sjögren est alors encore plus élevée. Une ScS peut également s'associer à un lupus systémique, une polyarthrite rhumatoïde, une myopathie inflammatoire, ou apparaître au cours de l'évolution d'une connectivite mixte (ou syndrome Sharp) [34].

4.3 Cholangite biliaire primitive

On recherchera un prurit, ou un ictère. Elle survient chez moins de 5 % des patients atteints de ScS. Cette association est dénommée syndrome de Reynolds [34].

4.4 Cancer

Un cancer associé doit être recherché en cas d'altération importante de l'état général, de ScS survenant après 60 ans, notamment en cas de ScS cutanée diffuse à Ac anti-ARN polymérase III où le cancer est parfois synchrone [34].

IV.6 Evolution et pronostic

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables et dépendent de la forme cutanée de ScS ainsi que de la présence d'atteintes viscérales [30]. Les ScS cutanées diffuses sont définies par des lésions cutanées rapidement évolutives, d'extension maximale en 01 à 05 ans après l'apparition du premier signe clinique en dehors du phénomène de Raynaud. Dans ces formes, des

manifestations viscérales apparaissent surtout dans les 03 à 05 premières années sous la forme d'atteintes musculaires, digestives, d'une crise rénale, d'une pneumopathie infiltrante diffuse et/ou d'une atteinte cardiaque. Au-delà de cette période, d'autres manifestations viscérales peuvent apparaître, en particulier une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [30]. Les ScS cutanées limitées entraînent plus rarement des manifestations viscérales mais peuvent se compliquer d'une HTAP ainsi que de manifestations digestives sévères au cours de leur évolution. De plus, la mortalité est plus élevée dans les formes cutanées diffuses que dans les formes cutanées limitées de la maladie. Ainsi, la prise en charge des malades ayant une forme diffuse diffère de celle des patients ayant une forme limitée [31]. La ScS est responsable d'une réduction significative de la survie avec des taux de survie à 10 ans autour de 60% dans les formes cutanées diffuses et 80% dans les formes limitées selon les études [30]. Le pronostic vital dépend essentiellement de la présence d'atteintes viscérales et plus particulièrement de la présence d'une atteinte pulmonaire (pneumopathie infiltrante diffuse (PID) sévère, 14% des cas) ou d'une HTAP (5-10% des cas) ou d'une atteinte cardiaque spécifique (3% des patients ont une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche) qui représentent à elles 3, les premières causes de mortalité dans la ScS [30].

➤ **Les facteurs de mauvais pronostic :**

Sujets de sexe masculin
l'apparition tardive (plus âgés au début de la maladie)
sous-type de maladie diffuse
l'hypertension artérielle pulmonaire
atteinte myocardique et cardiopathie ischémique / maladie cérébrovasculaire
crise rénale

Tout ceci explique que le suivi dans un centre expert doit être au moins annuel et adapté selon le type de complications avec un suivi plus rapproché en cas d'atteintes viscérales sévères ou évolutives et dans les formes récentes de moins de 3-5 ans, surtout pour les ScS cutanées diffuses [35].

V. MYOPATHIE INFLAMMATOIRE

V.1 Introduction et définition

Les myopathies inflammatoires (MI) constituent un groupe hétérogène de maladies musculaires caractérisées par une faiblesse musculaire chronique et des infiltrats cellulaires inflammatoires du tissu musculaire. Ce sont souvent des affections multi-systémiques pouvant affecter notamment la peau et les articulations, voire d'une atteinte cardiaque et/ou d'une atteinte pulmonaire qui en font aussi la gravité [37].

V.2 Caractéristiques communes

Déficit musculaire et présence d'un infiltrat inflammatoire mononucléé dans le muscle.

A. Classification

La classification des myosites est établie en fonction des symptômes, des caractéristiques immunologiques et de l'aspect du tissu musculaire au microscope (critères histologiques). Elle évolue d'année en année et reste Débattue. Ce jour, la classification qui fait encore référence à l'international distingue 5 principaux types de myosites [38] :

- La dermatomyosite (DM) ;
- La myosite à inclusions ;
- La myopathie nécrosante auto-immune ;
- Le syndrome des antisynthétases ;
- La polymyosite (PM), une entité à l'existence contestée par certains experts [38].

B. Epidémiologie

Les myopathies inflammatoires sont des maladies rares, qui touchent environ 6 à 7 personnes sur 100 000. Les MI touchent préférentiellement la femme avec un sex ratio de 2 pour 1[39].Elles peuvent survenir à n'importe quel âge avec deux discrets pics de fréquence : l'enfant entre 5 et 14 ans, et l'adulte dans la 5e ou 6e décennie [37].

C. Syndrome clinique commun

1. manifestation musculaire

1.1 Déficit musculaire des ceintures : début le plus souvent brutal, intensité variable, non sélectif, bilatérale et symétrique [37]. La DM et la myosite nécrosante peuvent être aiguës, la PM est en général subaiguë et la myosite à inclusions très lentement progressive [39].

1.2 Myalgies : rare, parfois absente, spontanées ou provoquées à la palpation, en particulier dans les formes aiguës. L'atrophie est rare sauf dans la myosite à inclusions. Formes évolutive : amyotrophie voir rétraction [39].

- Atteinte distale** : rare, muscles péri rachidiens ou abdominaux, diaphragme ;
- **Atteinte des muscles pharyngés** : rare et de mauvais pronostic [39].

2. Manifestation articulaire (15-30%)

Oligo-articulaire des grosses et des petites articulations, plus volontiers des membres supérieurs [15].

3. Phénomène de Raynaud (10-15%)

Dans les DM et syndrome des antisynthétases, peut s'accompagner de mégacapillaires [39].

4. Atteinte viscérale**4.1 Pulmonaire**

4.1.1 Pneumopathie interstitielle diffuse primitive : inaugurale dans 50%, dans le cadre d'un syndrome des antisynthétases [9].

4.1.2 Atteinte musculaire : pneumopathie de déglutition, hypoventilation par atteinte diaphragmatique [9].

4.2 Cardiaque

Infraclinique, le plus souvent troubles de la conduction, troubles du rythme supraventriculaire, anomalies des ondes Q. Symptomatique : < 10% myocardite, vascularite coronarienne [39].

4.3 Digestive :

Dysphagie cervicale, malabsorption intestinale [39].

4.4 Autres : rare rénale, rétinopathie ischémique, endocrinienne, hépatique

D. Examens complémentaires

Les examens complémentaires ont plusieurs objectifs :

- ✓ confirmer la souffrance musculaire (CPK, EMG, IRM musculaire, biopsie musculaire),
- ✓ orienter vers une affection inflammatoire (biologie, IRM musculaire, biopsie musculaire),
- ✓ puis rechercher une complication (notamment pulmonaire ou cardiaque) souvent silencieuse.

1. Le syndrome biologique non spécifique

La vitesse de sédimentation est augmentée chez 50 à 60 % des patients, généralement de façon modérée. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est également inconstante [37].

2. Le syndrome de myolyse biologique

L'élévation des enzymes musculaires : est notée dans 75 à 85 % des PM/DM et témoignent de la nécrose musculaire ; créatine kinase qui est l'enzyme la plus spécifique (CK ou CPK), aldolase, troponines, lactate déshydrogénase (LDH) et transaminases [38].

3. Les anomalies immunologiques

3.1 Les facteurs rhumatoïdes sont positifs dans 20 % [37].

3.2 Les facteurs anti-nucléaires et anti-cytoplasmiques sont présents dans 30 à 50 % des cas.

On peut distinguer deux groupes :

-**Le premier** est celui des autoanticorps associés aux myosites (MAA), qui peuvent être trouvés dans d'autres affections systémiques telles que le lupus érythémateux systémique, la maladie de Gougerot-Sjogren, la sclérodermie : anti-Ro52, anti-Ro60, anti-La, anti-U1RNP, PM-Scl et anti-Ku, ce groupe d'autoanticorps n'est pas spécifique des myosites [6].

-**Le deuxième** groupe est celui des autoanticorps spécifiques des myosites (MSA), il a la particularité de n'être présent quasi-exclusivement dans certains sous-groupes de MI ou dans des atteintes pluri-systémiques (cas de syndrome des antisynthétases) pouvant être associées à une MI [6]. Il inclue le groupe des antisynthétases (anti-JO1, PL7, PL12, OJ, EJ, KS), les anti-SRP, les anti-HMGCR et les anticorps spécifiques des DM (notamment anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF1-Y et anti-NXP2).

4. L'électromyogramme (EMG) :

Dans certains cas cliniques trompeurs, notamment dans la myosite à inclusions et certaine myopathie nécrosante auto-immune, il a un rôle majeur pour affirmer la nature myopathiques de l'atteinte et permettre le diagnostic différentiel avec une neuropathie ou une atteinte du motoneurone. L'étude des vitesses de conduction nerveuses motrices et sensitives est systématique à la recherche d'arguments en faveur d'une neuropathie. L'examen de détection doit au minimum comprendre 3 à 4 muscles. Il confirme la nature myopathiques du déficit moteur en enregistrant des tracés « myogènes », trop riches, polyphasiques et micro-voltés, mais il peut être trompeur dans certaines MI en mettant en évidence des tracés mixtes. Il peut orienter le diagnostic en mettant en évidence des activités d'insertion à type de décharges myotoniques comme dans le cas de myopathie nécrosante auto-immune. Enfin, l'examen de détection peut aider au choix du site de la biopsie musculaire lorsqu'elle est nécessaire [37].

5. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) musculaire

L'IRM musculaire a actuellement supplanté le TDM musculaire dans l'exploration des MI. L'IRM musculaire comprendra soit l'étude du corps entier (permettant d'examiner les muscles para-vertébraux et des membres), soit une étude plus focalisée (membres supérieurs ou inférieurs) en fonction de la localisation des symptômes. Pour l'étude des membres inférieurs, il convient de toujours demander l'exploration des cuisses et des jambes. Dans les MI, l'IRM musculaire peut mettre en évidence des hypersignaux en séquences T2 et STIR en faveur de la présence d'un œdème musculaire squelettique. Cet œdème musculaire peut être le témoin d'une inflammation musculaire, mais n'en est pas synonyme. L'IRM ne permet pas de poser un diagnostic de myosite, car les hypersignaux T2/STIR peuvent aussi être observés dans des dystrophies musculaires et des neuropathies. Dans les MI évoluées, des hypersignaux en T1 peuvent témoigner d'un remplacement fibroadipeux. Il n'y a pas de profil spécifique en imagerie des différentes MI à

l'exclusion de myosite à inclusion. Comparée aux autres MI, le profil à l'IRM musculaire est caractéristique avec une atteinte prédominante sévère du compartiment antérieur de cuisse avec un gradient proximodistal de l'involution fibro-adipeuse. L'imagerie musculaire est un outil très utile pour guider le choix du site de la biopsie musculaire et de suivre ces patients afin de différencier évolutivité ou rechute [37].

6. Biopsie musculaire :

L'étude histologique doit être réalisée sur du tissu congelé par un anatomopathologiste expérimenté. Elle est un des éléments clé du diagnostic dans les MI de l'adulte en apportant des arguments en faveur du diagnostic positif et surtout en excluant les diagnostics différentiels. Une biopsie musculaire est recommandée devant tout patient présentant une suspicion de MI n'ayant pas d'atteinte cutanée spécifique de la DM [37]. Elle permet de classer la MI parmi les différents sous-types. L'étude du CMH de classe I, du complexe d'attaque membranaire, des cellules T et des macrophages sont utiles pour apporter des arguments en faveur d'une origine inflammatoire. Il faut noter qu'une biopsie musculaire normale n'exclut pas le diagnostic de MI du fait du caractère focal des lésions. Le choix du muscle prélevé est donc important, toujours guidé par la clinique et si possible par l'ENMG et/ou l'IRM musculaire [38].

➤ Les anomalies communes associent typiquement :

- ✓ des foyers de nécroses focales des fibres musculaires ;
- ✓ des foyers de régénération des fibres musculaires, à différents stades ;
- ✓ des infiltrats inflammatoires de cellules mononuclées.

Le siège des nécroses cellulaires et des infiltrats inflammatoires, la présence éventuelle de lésions endothéliales et le type de cellules mononuclées varient selon le type de myosite [37]. (ANNEXE 14)

7. Recherche des complications et/ou affections associées

Lorsque le diagnostic de MI est posé, il est recommandé de rechercher les atteintes extra musculaires associées. Le sous-type de MI retenu ainsi que le profil sérologique vont influencer sur le bilan réalisé. La réalisation **d'épreuves fonctionnelles respiratoires** de référence avec une mesure du transfert de l'oxyde de carbone (DLCO) ainsi **qu'un TDM thoracique à haute résolution** sont recommandés chez tous les patients, mais devront être répétés régulièrement dans les sous-groupes à risque de PID [37]. En cas de dysphagie, **un examen ORL** doit réaliser en vue d'une adaptation de l'alimentation et peut être complété par une **vidéo-radioscopie** et ou **une manométrie** [37].

-Un **ECG** et une **échocardiographie** sont recommandés pour rechercher une atteinte cardiaque infraclinique. Une **IRM cardiaque** avec injection gadolinium peut permettre de visualiser l'inflammation myocardique, voire de guider une biopsie pour confirmer le diagnostic [37].

Enfin, certains sous-types de MI, particulièrement les DM et les MNAI, sont associés à un sur-risque de cancer. Un bilan à la recherche d'un néoplasie comprenant un **TAP scanner** doit être effectué les 3 premières années dans les sous-types à risque [38].

➤ **Diagnostic positif**

Les critères diagnostiques

Ce sont les critères de Bohan et Peter qui jusqu'à récemment étaient utilisés pour les MI. Ils étaient essentiellement de nature clinique, biologique (CPK), électromyographique et anatomopathologique (ANNEXE 15). Leur sensibilité est en moyenne de 91 % mais très variable en fonction des études (56 à 100 %), leur spécificité estimée à 90 % [40]. Grâce aux évolutions techniques et à des descriptions anatomocliniques plus spécifiques, ces critères initiaux ont été remplacés par ceux d'Hoogendijk et al en 2004 et ceux de Troyanov et Targoff en 2005. Ces critères, plus complets, précisent non seulement les aspects cliniques, biologiques, enzymatiques, histologiques et Électromyographiques mais aussi l'existence d'autoanticorps et d'anomalies à l'IRM musculaire [40]. (ANNEXE 16,17)

V.3 Etudes des différentes entités

1. Dermatomyosite

1.1 Physiopathologie :

La dermatomyosite (DM) se différencie clairement de la polymyosite au niveau physio- et histopathologique. C'est une atteinte primitive des microvaisseaux musculaires et cutanés par un mécanisme humoral avec activation du système du complément. Elle se caractérise par des infiltrats inflammatoires polymorphes septaux et périvasculaires composés en majorité de lymphocytes B, de cellules dendritiques plasmacytoïdes CD4+ et de macrophages, avec une prédominance de lymphocytes T CD4+ par rapport aux CD8+, des lésions myocytaires ischémiques (atrophie péri fasciculaire, micro-infarctus (nécroses) et vacuoles de myosinolyse) et une microangiopathie endomysiale avec dépôts de complément (membrane attack complex) [41].

1.2 Diagnostic :

1.2.1 Clinique

Les patients présentent typiquement une faiblesse musculaire proximale associée à une atteinte cutanée. L'installation des symptômes est subaiguë ou parfois être plus lente sur quelques mois [37].

1.2.1.1 Manifestations cutanées

L'atteinte cutanée pathognomonique de la DM consiste en un érythème liliacé des paupières ou périorbitaire souvent œdémateux, du décolleté ou de la ceinture scapulaire (signe du châle). On note fréquemment une atteinte des mains qui se manifeste par des papules violacées sur la face dorsale des articulations métacarpo-phalangiennes mechanic's hands, et interphalangiennes (papules de Gottron) ou un érythème périungéal douloureux (signe de la manucure) [41]. Typiquement, elle accompagne ou précède l'atteinte musculaire (deux tiers des patients), mais peut survenir secondairement (deux tiers des patients) [37]. Parfois, la DM est dite amyopathique, avec une éruption cutanée isolée, sans atteinte musculaire. À l'inverse, des cas de DM peuvent avoir une expression musculaire pure sans atteinte cutanée. Une calcinose cutanée peut également être observée chez les enfants comme les adultes [37].

1.2.1.2 Manifestation musculaire :

1.2.1.2.1 Le déficit moteur touche la musculature striée de façon bilatérale, symétrique et non sélective : déficit prédominant sur les muscles proximaux (ceintures scapulaires, pelviennes et muscles cervicaux) [40].

1.2.1.2.2 Une faiblesse musculaire (hypotonie) dont l'importance est très variable d'une personne à l'autre : certaines ressentent une simple gêne plus ou moins douloureuse, d'autres ont des difficultés très importantes pour marcher ou pour effectuer les gestes de la vie quotidienne [37].

2.3 Les personnes peuvent aussi souffrir de **douleurs musculaires (myalgies)**, surtout lors des mouvements [37]. Il y a fréquemment une atteinte précoce des fléchisseurs de nuque. Dans environ un tiers des cas, il existe une atteinte des muscles oro-pharyngés et de l'œsophage entraînant une dysphagie [37].

1.2.1.3 Les autres manifestations :

La DM est également associée à des complications multi-systémiques :

- ✓ **Cardiaques** (troubles de conduction, arythmies, péricardites, myocardites. . .),
- ✓ **Pulmonaires** (pneumopathie interstitielle diffuse [PID]),
- ✓ **gastro-intestinales et rhumatologiques** (arthralgies, rétractions, arthrites. . .).

Les patients adultes atteints de DM présentent un risque augmenté de cancer, dans les 2 à 3 ans suivant la découverte de la DM et majoritairement chez les patients de plus de 40 ans [37].

1.2.2 Paraclinique

1.2.2.1 Les examens de laboratoire montrent :

- Une élévation des CK.
- Présence d'auto-Ac :

- **Anti Mi2** : maintenant considérés comme spécifiques de la DM, pas de cancer, bonne réponse au traitement, forte expressivité cutanée ;
- **Anti MDA 5** : DM amyopathique, lésions cutanées nécrotiques ou pulmonaires sévères association accu aux pneumocystoses, 46% de décès en 6mois ;
- **Anti TIF1 γ** : DM nécrosante et très associée au cancer, l'absence d'atteinte respiratoire ;
- **Anti SAE** : DM et dysphagie ;
- **Anti NXP 2** : DM et calcinose ;
- **Les anticorps anti-ARNt-synthétases** : bilan pulmonaire approfondi ;
- **Des anticorps anti-p155 (/p140)**, dans les myosites de chevauchement, ou alors dans les myosites associées aux cancers. Dans les deux cas, le pronostic est beaucoup moins bon [6,37].

1.2.2.2 La biopsie musculaire

Montre une image histopathologique typique, un infiltrat inflammatoire :

- périvasculaire, périmysiale (autour des faisceaux) ;
- Riche en lymphocyte B ;
- Souvent accompagné d'une nécrose péri-fasciculaire [38].

2. Polymyosites

2.1 Physiopathologie

Dans la polymyosite (PM), des cellules immunitaires, les lymphocytes T de type cytotoxiques (CD8+), attaquent de façon directe les fibres musculaires et les détruisent [39].

2.2 Diagnostic

2.2.1 Clinique

Actuellement, la PM est une entité discutée, car beaucoup de patients antérieurement considérés comme ayant une PM ont en fait un syndrome des antisynthétases, une myosite à inclusions sans vacuoles bordées visibles, ou une myopathie nécrosante auto-immune. Le diagnostic de PM doit être considéré comme un diagnostic d'exclusion [37]. D'installation le plus souvent lente et progressive, évolution chronique, en quelques semaines ou mois, souvent après l'âge de 20 ans [37]. Absence d'atteinte cutanée [41].

2.2.1.1 Manifestations musculaires :

-**La faiblesse musculaire** apparaît puis s'aggrave habituellement en quelques semaines à plusieurs mois [37].

-**Le déficit moteur** touche la musculature striée de façon bilatérale, symétrique et non sélective. Il prédomine sur les muscles proximaux, notamment sur les ceintures scapulaires et surtout pelviennes et sur les muscles cervicaux [37].

Un déficit moteur des muscles distaux, tardif et discret, est noté dans 25 à 30 % des cas.

Le déficit des muscles abdominaux, du diaphragme et des muscles intercostaux participe aux manifestations respiratoires. L'intensité du déficit est variable d'un sujet à un autre allant d'un simple gêne fonctionnel à une paralysie flasque [38].

-Les myalgies et les douleurs à la palpation musculaire sont inconstantes (25-50% des patients) [38].

2.2.1.2 Manifestations «extra musculaires»

2.2.1.2.1 Les atteintes pharyngo-œsophagiennes (extra-musculaires entre guillemets car il s'agit d'une atteinte de la musculature striée du tiers supérieur de l'œsophage ou des muscles oropharyngés). Cette atteinte se traduit par des dysphagies, régurgitations nasales et pneumonies d'aspiration, et touche surtout les personnes âgées [38].

2.2.1.2.2 Les manifestations articulaires

Sont notées chez 15 à 30 % des patients atteints de polymyosite pure. Il s'agit essentiellement **d'arthralgies inflammatoires, oligoarticulaires**, intéressant principalement les poignets, genoux, épaules, interphalangiennes proximales et métacarpo-phalangiennes [37].

2.2.1.2.3 Atteinte cardiaque : probablement sous-estimée, symptomatologie clinique dans 10-15%. On peut observer une augmentation du risque thromboembolique [37].

Il existe un sur-risque de cancer, moins élevé que dans les DM [37].

2.2.2 Paraclinique

2.2.2.1 Les examens de laboratoire

Sont peu spécifiques et montrent :

-Une élévation des CK, qui peut cependant être normal.

-L'absence d'autoanticorps, par définition (quand ils sont présents, on parle de myosite de chevauchement) [37].

2.2.2.2 Biopsie musculaire :

Au plan histologique, la PM est caractérisée par l'augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe I par les myocytes, par des infiltrats inflammatoires diffus endomysiaux formés de macrophages et un grand nombre de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et des infiltrats focaux intramyocytaires de lymphocytes T CD8+ .La polymyosite forme histologiquement un continuum avec myopathie nécrosante auto-immune, une autre entité, la définie par des nécroses myocytaires d'âge différent [41].

3. Myosite a inclusions

Est la myopathie la plus fréquente après l'âge de 50 ans, avec une prédominance masculine (sex-ratio = 3) [37]. Certaines des MI héréditaires sont liés à des anomalies sur le chromosome 9. La résistance aux traitements immunosuppresseurs la distingue nettement des autres MI [42].

3.1 Diagnostic :

La myosite à inclusions est une myopathie chronique indolore ou peu douloureuse, de début insidieux sur des mois, sans atteinte cutanée [43].

3.1.1 Manifestations clinique :

3.1.1.1 Manifestation musculaire

Le déficit moteur touche la musculature striée de façon bilatérale mais asymétrique. Il s'agit d'un déficit prédominant sur les muscles proximaux mais aussi distaux, notamment les ceintures scapulaire, pelvienne, les muscles axiaux (nuque tombante, camptocormie) mais aussi les fléchisseurs des doigts, la loge antéro-externe de jambe [42]. Le caractère asymétrique de la distribution et l'atteinte sélective de certains muscles est parfois évocateur :

- Atteinte du tibial antérieur et du quadriceps aux membres inférieurs.
- Fléchisseurs du poignet et des doigts , biceps et triceps aux membres supérieurs [43]. (Figure 21).
- Dans les 15 ans, 35 à 50 % des patients ont recours au fauteuil roulant [42].

A**B**

Figure 21 : atteinte proximale avec amyotrophie des deltoïdes (A), des biceps (A) et des quadriceps (B) ; et atteinte distale avec amyotrophie majeure des longs fléchisseurs des doigts rendant la flexion des doigts impossible (A)

3.1.1.2 Autres manifestations

-Une **dysphagie** survient chez près de 60 % des patients et peut être la plainte principale, voire le mode de début [42].

-**Des troubles de la déglutition** sont également fréquents et retrouvés dans plus de 50 % des cas, ils peuvent alors grever le pronostic. Ils sont rarement inauguraux (moins de 10 % des cas) [43].

-Une **neuropathie** périphérique clinique et/ou électrique est souvent présente [42].

- Il n'y pas de risque accru de cancer, de complications cardiaques ou de PID habituellement [43].

3.1.2 Examens complémentaires :

-**l'élévation du taux sérique des CPK** qui comparativement aux DM/PM est souvent plus faible : leur taux reste en deçà de $12 \times N$ et il est habituellement à $3-4 \times N$, ou normales [42].

-Un **syndrome inflammatoire** modéré est présent dans moins de 30 % des cas,

-Et on retrouve dans 40 % des cas, selon certaines séries, **des auto-anticorps divers** [43].

-**L'électromyogramme** objective un tracé myogène, mais, de façon non rare, la présence de potentiels d'unité motrice larges ou de fasciculations qui peuvent faire discuter une atteinte de la corne antérieure [37].

- **l'IRM musculaire** peut, avec une spécificité et une sensibilité qui restent à définir, retrouver des caractéristiques orientant le diagnostic vers la myosite à inclusion. Comparativement aux PM/DM, les myosites à inclusions présentent plus d'atrophie et d'involution graisseuse que d'inflammation, avec notamment une atteinte assez élective du chef médial des gastrocnémiens [42].

-**Histo-immunologie dans les myosites à inclusions :**

La biopsie musculaire chirurgicale proximale permet d'affirmer le diagnostic. En mettant en évidence, **en microscopie optique** : des vacuoles bordées de 3 à 30 microns de diamètre, au contenu granulaire éosinophile, au sein de fibres musculaires normales ou atrophiques. Un infiltrat inflammatoire s'y associe au cours des SMI, prédominant dans l'endomysium et les régions périvasculaires, envahissant les fibres musculaires non nécrotiques, constitué principalement de macrophages et de lymphocytes T CD8+. On observe rarement des foyers de nécrose et de régénération. On observe fréquemment des anomalies mitochondriales sous forme de fibres rouges déchiquetées [43]. **La microscopie électronique** met en évidence des structures tubulo-filamentaires de 15 à 20 nm de diamètre à l'intérieur de ces vacuoles et correspondant aux granulations éosinophiles. Ces inclusions filamentaires intra cytoplasmiques et/ou intranucléaires permettent de confirmer le diagnostic [42]. **En immunohistochimie**, outre l'infiltrat inflammatoire témoignant d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire, on observe une expression focale anormale des molécules du HLA de classe I sur le sarcolemme des fibres envahies non nécrotiques [43].

➤ Diagnostic positif

Griggs et al. ont donné une première définition en 1995 de la Myosite à inclusions qui se fondait pour affirmer le diagnostic essentiellement sur la biopsie musculaire. Or dans plus de 50 % des cas [44], tous les critères histologiques ne sont pas retrouvés et la méthodologie en microscopie électronique pour mettre en évidence les tubulo-filaments de 15-18 nm n'est plus guère réalisable en routine. Aussi, nous avons proposé en 2010 [44] une révision basée sur des critères clinico-histologiques (ANNEXE 18).

4. Myopathies nécrosantes auto-immunes

Il s'agit d'une atteinte purement musculaire touchant les patients de tout âge. C'est la myosite qui en l'absence de traitement conduit à l'atrophie musculaire plus sévère et handicapante. Cette maladie est liée à la présence de deux anticorps spécifiques anti-SRP ou anti-HMGCR [41].

4.1 Physiopathologie

Myosite caractérisée par une nécrose musculaire importante et avec peu ou pas d'infiltrat inflammatoire [39].

4.2 Diagnostic

Les MNAI sont caractérisées par une faiblesse proximale, Le mode évolutif est aigu ou subaigu, mais peut être beaucoup plus insidieux, pseudo-dystrophique [37]. Une élévation des CK très importante et des lésions de nécrose/ régénération avec un infiltrat lymphocytaire minime, sans atrophie péri fasciculaire à la biopsie musculaire. Les biopsies musculaires typiques montrent également une surexpression du CMHI et un dépôt du complexe d'attaque membranaire à la surface des fibres musculaires non nécrotiques [45]. Environ 2/3 présentent des autoanticorps anti-SRP (signal recognition particle) ou anti-HMGCR (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A reductase). La présence de l'un ou l'autre de ces autoanticorps est suffisant pour porter le diagnostic de MNAI. En revanche, dans le cas des formes séronégatives, les critères anatomo-pathologiques sont requis [46]. Les MNAI associées aux anti- HMGCR (anti-HMGCR+) ou aux anti-SRP (anti-SRP+) partagent des caractéristiques communes :

- une formule histologique similaire (prédominance Nécrose/régénération peu ou sans inflammation, peu HLA1),
- un taux de CK très élevé et des manifestations extra-musculaires rares et habituellement minimales.
- les jeunes patients ont tendance à avoir une affection plus sévère et réfractaire au traitement [47,48].

• Formes cliniques

- **Les formes anti-HMGCR+** : ont la particularité d'être associées à une exposition aux statines. Il est important de les distinguer des myopathies toxiques aux statines qui s'améliorent à l'arrêt de

la statine. Cependant, la prise de statines n'est pas une condition nécessaire pour développer une MNAI anti-HMGCR+ car des cas ont également été observés chez l'enfant ou l'adulte non exposé. Du fait de l'existence de formes pseudo-dystrophiques, les anti-HMGCR doivent être recherchés devant un déficit des ceintures lentement progressif inexpliqué. Enfin, ces formes ainsi que les MNAI séronégatives sont associées à un risque augmenté de cancer à l'inverse des MNAI anti-SRP+ [37].

-**Les formes de MNAI anti-SRP+** : sont en règle plus sévères et difficiles à traiter. Elles présentent un nombre plus élevé de fibres nécrotiques à la biopsie musculaire que les anti-HMGCR+. Il y a un risque plus élevé de PID et de dysphagie que dans les formes anti-HMGCR+. Les MNAI anti-SRP+ auraient une forte prévalence de complications cardiaques [49].

5. Le syndrome des antisynthétases

Représente une entité nosologique spécifique et associe : Présence d'AC antisynthétases, Anti J01, PL7, PL12, KS, OJ, EJ, Zo, YRS

- Ac anti-Jo1 : atteintes musculaires avec myosite très sévère, articulaires et des mains de mécaniciens
- Ac anti-PL12 : atteinte cutanée, vasculaire, pulmonaire, atteinte œsophagienne et atteinte faible musculaire.
- AC PL12 ou PL 7 : atteinte pulmonaire isolée sans atteinte musculaire. Une pneumonie interstitielle (environ 80% des patients). Une polyarthrite (environ 60% des patients), parfois érosive ; Des phénomènes de Raynaud (environ 60% des patients) ; Des «mains de mécanicien» (environ 70% des patients) ; De la fièvre (fréquente) [38].

V.5 Les formes associées

1. Maladie de système associée

L'association à une maladie de système (connectivite) caractérise le syndrome de chevauchement qui la forme la plus fréquente des MI (65 à 70 % des cas) caractérisée par l'association d'un type de MI et de signes cliniques (ANNEXE 19) [41]. La sclérodermie réunirait à elle seule près de la moitié des syndromes de chevauchement (environ 40%). Elle peut induire soit des lésions de type PM, souvent corticosensibles, soit des lésions associées à une microangiopathie et des fibroses périmysiales, souvent corticorésistantes car difficilement réversibles. On note également une association relativement fréquente avec la polyarthrite rhumatoïde, la connectivite mixte et le syndrome de Sjögren. Le lupus érythémateux systémique, associé à un syndrome de chevauchement dans environ 3% des cas, présente souvent des lésions indiscernables des lésions de la DM, rendant parfois le diagnostic très difficile [38]. Ces myosites de chevauchement ont un plus mauvais pronostic que la PM et la DM pures, avec un risque élevé de corticorésistance et/ou de rechute [40].

2. Virus et infections :

Le rôle de certains entérovirus dans le déclenchement des myopathies inflammatoires a été évoqué, principalement chez des sujets atteints d'hypogammaglobulinémie. Cependant, la recherche par PCR du génome d'entérovirus n'a jamais permis de confirmer cette hypothèse [38]. Des PM peuvent être observés au cours d'infections par les rétrovirus VIH et/ou le virus HTLV-1. L'infection par le virus VIH peut induire une polymyosite ayant les mêmes critères cliniques (déficit proximal, myalgies) et histologiques (infiltration lymphocytaire T CD8+, expression des antigènes HLA de classe I) que ceux de la PM idiopathique. L'affection répond aux corticoïdes et aux perfusions d'immunoglobulines [40].

3. Toxiques

De nombreuses observations de PM déclenchées par des médicaments, principalement D-pénicillamine et cimétidine, des antalgiques (pentazocine), des statines, des implants dermiques de silicone ou de collagène, ainsi que certains facteurs toxiques (silice) ont été rapportées. Toutefois la D-pénicillamine semble constituer le principal médicament inducteur de PM [38,40]. Un facteur déclenchant médicamenteux ou rétroviral semble plus rarement observé dans les DM [37].

V.6 Pronostic et évolution

Avant l'ère de la corticothérapie, les myosites constituaient un groupe d'affections particulièrement graves, dont les taux de survie spontanée étaient inférieurs à 40 % [41]. Les principales causes de mortalité sont le cancer et le sepsis, notamment d'origine pulmonaire et favorisé par l'immunodépression induite par les traitements [40]. La survie se réduisait à 71 % à 5 et 10 ans dans les myosites avec cancer, entre 70 et 85 % à 10 ans dans les formes avec atteinte pulmonaire et entre 20 et 50 % pour les formes avec manifestations cardiaques [41]. En l'absence de pathologie tumorale sous-jacente, les myosites de l'adulte constituent désormais des affections de pronostic relativement favorable, avec des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 90 % [37].

➤ Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- L'existence d'une pathologie tumorale associée,
- L'âge élevé, l'ethnie noire,
- Une dysphagie, une atteinte cardiaque, une pneumopathie interstitielle ou une faiblesse des muscles respiratoires accessoires,
- Un début brutal et très fébrile,
- La présence d'anticorps anti-synthétase ou anti-SRP,
- Une thérapeutique initiale inadéquate [38].

Une récupération complète n'est cependant observée que dans 50 % des patients, avec évolution fréquente vers la chronicité et/ou persistance d'un déficit fonctionnel variable [41].

VI. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

VI.1 Introduction et définition

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une entité clinico-biologique, caractérisée par l'association de thromboses artérielles, veineuses ou microvasculaires et/ou de manifestations obstétricales (avortements, prématurité, éclampsie...) à la présence durable d'anticorps antiphospholipides : anticardiolipine (aCL), antib2GP1 et/ou lupus anticoagulant (LA) [50]. D'autres manifestations cliniques, cutanées, neurologiques, ou encore rénales y sont souvent associées. Lorsque les signes cliniques et les signes caractéristiques du SAPL surviennent de façon isolée, sans autre maladie auto-immune associée, on parle de syndrome primaire des antiphospholipides [50]. Dans certains cas, ces manifestations sont associées à d'autres maladies auto-immunes (comme le lupus systémique) : on parle alors de SAPL secondaire [50]. Le SAPL constitue la première cause de thrombophilie acquise dans la population générale [51].

VI.2 Épidémiologie

Le SAPL primaire, dans son versant non obstétrical, a une prédominance féminine moindre que le lupus (2/1 à 4/1 versus 9/1) et un âge de début en moyenne plus élevé de 05 à 10 ans que celui du lupus systémique. Les principales séries de la littérature avaient un âge moyen de 30 ans. Néanmoins, toutes les tranches d'âge sont concernées, y compris les enfants [52]. Concernant le SAPL secondaire associé à un lupus systémique, on considère que 20 à 30% des personnes atteinte de lupus développent un SAPL secondaire, soit une prévalence de 1 sur 12 000 à 1 sur 8 000 environ. Chez la femme enceinte, la prévalence des aPL serait de 1 % à 1,8 % [52]. Enfin les enquêtes familiales ont montré que 10 % à 20 % des malades ayant un SAPL ont, parmi leurs ascendants ou descendants directs, des sujets souffrant également d'un SAPL ou d'une maladie auto-immune : lupus systémique ou lupus incomplet surtout, mais aussi thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie ou polymyosite [53].

VI.3 Physiopathologie

La physiopathologie du SAPL n'est pas encore parfaitement connue. La formation du thrombus fait intervenir les lymphocytes B, les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les plaquettes et les cellules endothéliales.

-La présence d'un APL crée un état procoagulant (première étape) qui favorise la formation du thrombus lorsqu'il est associé à un élément déclenchant (deuxième étape), par exemple une infection.

-La fixation de l'APL sur le domaine I de la B2GP1 va entraîner un état pro-inflammatoire et procoagulant. Ceci via l'activation de la protéine p83 puis de la voie MAPK-NFκB. Il en résulte la synthèse d'IL-1, IL-6, IL-18, TNFα, de facteur tissulaire et la synthèse de molécule d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1).

- La dysfonction endothéliale qui en résulte active la voie du phosphatidylinositol tri-phosphate et la voie des mTOR. Il existe également une diminution de la production de NO.

-L'activation des plaquettes via le récepteur ApoER2 conduit à la production de PF4 et thromboxane B2 et donc une agrégation des plaquettes via l'augmentation de la synthèse du récepteur GpIIb/IIIa. Les APL diminuent l'efficacité de l'Annexin V qui a un rôle d'anticoagulant circulant physiologique. Au niveau des monocytes, la fixation de l'APL sur la B2GP1 va entraîner la voie p83-MAPK-NFκB avec la libération de facteur tissulaire mais également l'activation de la voie des mTOR (via le récepteur TLR8) et ainsi à la production de TNFα. L'ensemble de ces mécanismes contribuent à la formation d'un état pro-inflammatoire, pro-coagulant et une sténose vasculaire ce qui conduit à la formation du thrombus [52,54].

VI.4 Diagnostic

1. Manifestations cliniques

Les manifestations du SAPL sont variées puisqu'elles dépendent directement de localisation où surviennent les thromboses [51].

1.1 Manifestations obstétricales

1.1.1 Pertes fœtales/les avortements

-Les manifestations obstétricales sont dominées par **les pertes fœtales**. Branch et Silver ont proposé la nomenclature suivante :

La phase pré embryonnaire s'étend de la conception à la troisième semaine révolue de gestation ;

La phase embryonnaire lui succède jusqu'à la neuvième semaine de gestation ;

Puis commence **la phase fœtale** qui se poursuit jusqu'à l'accouchement. Les pertes pré embryonnaires ou embryonnaires répétées résultent beaucoup plus souvent de causes non immunitaires ou d'une allo-immunisation maternelle que de la présence d'aPL [55]. Les morts fœtales seraient la conséquence d'infarctus placentaires, mais un tel aspect n'est pas constant et ne peut à lui seul expliquer l'ensemble des pertes fœtales. On insiste actuellement sur le rôle antagoniste des aPL sur l'annexine V ou placental anticoagulant protein 1 (PAP-1) produite par les cellules du trophoblaste. La présence d'un taux modéré d'aCL et/ou d'un anticoagulant lupique entraînerait un risque de perte fœtale de 30 % lors d'une première grossesse. Ce risque monte à 70 %, voire à 90 % s'il y a déjà eu deux avortements [56].

- **Les avortements précoces** répétés sont fréquemment observés par certaines équipes obstétricales dont le recrutement comporte beaucoup moins de morts fœtales. Leur mécanisme demeure mal connu. Le risque des avortements en cas de présence d'antiphospholipides dans les

lupus ou les maladies lupus-like est augmenté, variant de 2,9 à 58 pour les anticardiolipine et autour de 5 pour les anticoagulants circulants type anticoagulant lupique.

Les avortements peuvent avoir lieu à n'importe quel stade de la grossesse, mais elles sont plus fréquentes pendant les 3 premiers mois [52].

1.1.2 Anticorps antiphospholipides et autres Complications obstétricales

1.1.2.1 Prééclampsie

La prévalence de la prééclampsie est particulièrement élevée chez les femmes enceintes ayant un SAPL. Il s'agit plus particulièrement de pré éclampsie précoce survenant avant la 24e semaine, qui se manifeste par une élévation rapide de la tension artérielle chez la mère. En même temps survient une forte concentration de protéines dans l'urine et un gonflement, surtout au niveau du visage et des mains [54]. Cette prééclampsie peut s'aggraver et évoluer en éclampsie, qui se traduit par des crises convulsives et une augmentation de la pression à l'intérieur du crâne chez la mère (hypertension intracrânienne), potentiellement fatales à la mère ou au fœtus [52].

1.1.2.2 HELLP Syndrome

HELLP syndrome associe : hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques, thrombopénie. La prévalence est de 0,01 % à 0,2 % des grossesses dans la population générale et de 10 % à 12 % au cours de grossesses compliquées de prééclampsie ou d'éclampsie [52].

1.1.2.3 Insuffisance placentaire

Les sujets souffrant de SAPL ont un risque élevé d'insuffisance placentaire et ses conséquences de retard de croissance fœtale et de souffrance fœtale : ainsi 30 % des grossesses avec SAPL ont un retard de croissance fœtale [54].

1.1.2.4 Prématuration

La prématurité touche environ un tiers des grossesses chez les femmes avec un SAPL, essentiellement du fait des conséquences de la prééclampsie et du retard de croissance intra-utérin. Néanmoins, avec les traitements anticoagulants, les grossesses sont menées à terme dans 80% des cas [52].

1.2 Manifestations extraobstétricales

Les manifestations extraobstétricales sont dominées par les accidents thrombotiques veineux et artériels pouvant toucher l'ensemble des territoires vasculaires, viscères, membres et peau.

➤ Thromboses veineuses

Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes. L'atteinte des veines profondes des membres inférieurs sont plus souvent concernés, mais toutes les localisations sont possibles : membres supérieurs, territoire cave supérieur (Figure 22) ou inférieur, veines rénales, mésentériques, sus-hépatiques et portes, veines pulmonaires, rétinienne, sinus duraux cérébraux

et veines superficielles [57]. Elles se développent chez 29 à 55 % des patients avec un SAPL durant les 6 années d'évolution et la moitié de ces patients développent des embolies pulmonaires [58].



Figure 22 : Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous-clavière gauche.

➤ Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles (moins fréquentes que les thromboses veineuses) mais tout aussi polymorphes, touchant presque tous les territoires, en particulier les artères cérébrales, les coronaires, les artères mésentériques, rétinienes, rénales, hépatiques. En fait, 50 % des thromboses artérielles sont cérébrales, 23 % sont coronariennes et 27 % touchent d'autres territoires [53].

1.2.1 Manifestations neurologiques

Au sein des lésions viscérales du SAPL, les atteintes du système nerveux central (SNC) occupent une place primordiale [53]. Les anticorps antiphospholipides sont plus fréquemment retrouvés chez les lupiques présentant des troubles neurologiques que chez ceux n'en présentant pas (55% versus 20%) [52].

-Leur traduction clinique est très diverse et aspécifique

Symptomatologie transitoire parfois difficile à distinguer d'une migraine avec aura ; accidents ischémiques, plus souvent limités et ne laissant que de modestes séquelles motrices et sensitives. Leur topographie est généralement encéphalique, concernant surtout le territoire de l'artère sylvienne et de ses branches [59]. Les lésions atteignent plus rarement le tronc cérébral, le cervelet ou l'œil, exceptionnellement la moelle. La répétition d'accidents ischémiques constitués peut conduire à un état démentiel irréversible ou à des troubles cognitifs variés.

-L'imagerie par résonance magnétique (IRM), plus performante que la tomodensitométrie, montre deux types d'anomalies :

- d'une part des images séquellaires d'infarctus cérébraux non hémorragiques, très variables dans leur taille, leur nombre et leur topographie (plus volontiers sous-corticale que corticale),
- et d'autre part de petits hypersignaux multiples visibles en séquence T2 ou fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) dans la substance blanche périventriculaire [52].

Une augmentation du rapport de l'épaisseur intima/média déterminé par **échographie Doppler** sur l'artère carotide a été trouvée associée aux accidents ischémiques cérébraux chez les patients ayant un SAPL primaire [53].

-**Le syndrome de Sneddon** est une entité particulière qui associe livedo et infarctus cérébral, les aPL sont reconnus aujourd'hui comme un véritable facteur de risque indépendant d'accident ischémique cérébral, Ce risque chez un individu est huit fois plus élevé lorsque les aPL sont présents [60].

-**D'autres manifestations neurologiques** sont vraisemblablement la conséquence d'un SAPL. La chorée, l'épilepsie, la myélite transverse sont statistiquement associées à la présence d'antiphospholipides au cours du lupus, mais leur mécanisme n'est pas univoque. Les troubles psychiatriques, les surdités brusques, la migraine ou, les neuropathies périphériques sont cités, mais leur relation avec le SAPL n'est pas établie [52.53].

1.2.2 Manifestations cardiaques

Les atteintes cardiaques sont fréquentes au cours du SAPL, qu'il soit primaire ou associé à un LES. Elles sont dominées par les valvulopathies. Il s'agit essentiellement de dilatation avec régurgitation mitrale, exceptionnellement de sténose [53]. En échographie transthoracique, la prévalence des anomalies valvulaires varie de 32 % à 38 % ; L'échographie transoesophagienne, plus sensible, montre des anomalies valvulaires dans 82 % des cas de SAPL primaire [52].

- **L'épaississement valvulaire** est la lésion la plus fréquente : 63 % des cas sur la valve mitrale, 32 % sur la valve aortique et 8 % sur la valve tricuspide.
- **Des végétations** mitrales sont présentes dans 16 % des cas [53].

Leur présence expose à trois types de complications potentielles :

- un retentissement hémodynamique, inconstant (5 % des cas) avec cependant nécessité de mise en place d'une prothèse valvulaire dans 13 % des cas dans une série de SAPL I ;
- des embolies systémiques, notamment neurologiques, parfois révélatrices ;
- une surinfection bactérienne, rare, mais de diagnostic difficile quand les hémocultures sont négatives [53].

➤ **Les autres manifestations cardiaques** sont moins fréquentes :

- **Infarctus myocardique** (4 %) du sujet jeune, souvent à coronaires normales. En fait, il peut s'agir d'une conséquence d'une athéromatose accélérée favorisée par certains anticorps antiphospholipides oxydés, en particulier anti-low density lipoprotein (LDL) oxydés ;
- **Myocardiopathie segmentaire ou globale** secondaire à des thromboses de topographie variable ;

- **Thromboses intracavitaires** parfois difficiles à différencier d'un myxome ou d'une volumineuse végétation [52].

1.2.3 Manifestations respiratoires

Parfois, les caillots formés dans les veines des jambes se détachent de la paroi de la veine, circulent dans les vaisseaux, et risquent d'atteindre l'artère pulmonaire ou ses branches et la boucher (embolie pulmonaire). Le caillot peut empêcher le sang de circuler vers une partie du poumon et provoquer la mort d'une zone de tissu pulmonaire (infarctus pulmonaire) [52]. L'embolie pulmonaire est la complication la plus dangereuse de la phlébite, elle se traduit par une douleur dans la poitrine de type « Point de côté », une sensation de manque d'air, une toux, et parfois des troubles du rythme cardiaque [53]. Les embolies pulmonaires sont responsables de 4 à 10 % de la mortalité [52].

1.2.4 Manifestations dermatologiques

Parfois révélatrices, ces manifestations sont très diverses. On distingue :

1.2.4.1 Le livedo (Figure 23) est la manifestation cutanée la plus fréquente, qui est une coloration bleue violacée de la peau en forme de mailles de filet. Ces mailles sont larges et non fermées, et on le retrouve essentiellement sur le tronc, les jambes et les avant-bras. Il est dû à la dilatation des veines, qui est statistiquement lié à la présence d'APL au cours du lupus [61].

1.2.4.2 Les ulcérations cutanées, fréquemment dans le cadre d'un syndrome post-phlébitique, ailleurs à type d'atrophie blanche ou simulant un pyoderma gangrenosum.

- Certaines personnes développeront plutôt **un purpura**, qui est une lésion cutanée due à une microhémorragie, qui se manifeste par des petites taches rouges ou bleues sur la peau [53].
- **Les nécroses distales** (Figure 24)
- **Les phlébites superficielles**
- **les hémorragies sous-unguéales** multiples en flammèche contemporaines d'autres manifestations thrombotiques [52]. (Figure 25)



Figure 23 : Livedo réticulaire des membres inférieurs.



Figure 24 : Gangrène distale digitale



Figure 25 : Hémorragies sous-unguéales en « flammèches ».

1.2.5 Manifestations rénales

L'atteinte rénale est possible, suite aux thromboses qui peuvent atteindre tous les vaisseaux qui irriguent le rein. Les symptômes sont très variables et parfois même inexistants (atteinte « asymptomatique »). L'atteinte rénale n'est souvent détectable que par des analyses d'urine, l'anomalie la plus fréquente étant un excès de protéines dans les urines (protéinurie) [52]. Dans d'autres cas, l'atteinte rénale peut provoquer une hypertension artérielle, parfois maligne. Dans les formes graves, cette atteinte des reins peut entraîner la perte de la fonction rénale (insuffisance rénale) [52]. Seule la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic, la prévalence de lésions histologiques rénales de SAPL au cours du LES est évaluée à 30 % dans les séries néphrologiques [52].

1.2.6 Manifestations endocriniennes

Elles se manifestent par **une insuffisance surrénale aiguë**, souvent postopératoire, résultant d'un infarctus veineux surrénal bilatéral fréquemment compliqué d'hémorragie. La tomodensitométrie visualise une hémorragie surrénale bilatérale qui disparaît en quelques mois [52,53]. Les autres complications endocriniennes sont exceptionnelles ; elles sont surtout caractérisées par des atteintes ischémiques hypophysaires et/ou hypothalamiques [53].

1.2.7 Manifestations digestives

Elles sont assez rares mais peuvent être sévères, responsables d'une hypertension de la veine porte, principal vaisseau du foie :

- thrombose des veines sus-hépatiques, le SAPL constituant, la seconde cause de syndrome de Budd-Chiari non tumoral ;
- maladie veino-occlusive ;
- infarctus hépatique ;
- infarctus splénique ;
- ischémie intestinale par microthrombi systémiques dans le cadre du syndrome catastrophique ;
- ischémie du territoire coeliaque par artériopathie oblitérante ;
- hyperplasie nodulaire régénérative ;
- cholécystite ischémique alithiasique [52,53].

Les explorations reposent sur le scanner (avec injection) et, depuis peu, sur l'IRM [53].

1.2.8 Manifestations hématologiques

Le SAPL peut se traduire dès le début par une baisse du taux de plaquettes ; L'existence d'une thrombopénie périphérique est statistiquement associée à la présence d'aPL au cours du LES ; la signification de cette thrombopénie est probablement différente selon qu'elle est aiguë, accompagnant une poussée lupique ou, à l'inverse, durable [53]. Une thrombopénie est également fréquente dans le SAPL primaire, habituellement modérée, durable, fluctuante et surtout latente [52,53]. L'anémie hémolytique auto-immune, statistiquement associée à la présence d'aPL au cours du LES, est exceptionnelle dans le SAPL primaire ; elle serait liée à la présence d'aPL de classe IgM [52].

1.2.9 Manifestations rares

- L'obstruction de l'artère qui irrigue la rétine peut entraîner une baisse brutale de la vision et même une perte de la vue (cécité) irréversible ;
- ostéonécroses aseptiques, exceptionnelles dans le SAPL primaire
- phlébite de Mondor ;
- perforation de la cloison nasale ;

- thrombose des pavillons auriculaires [52].

2. La Biologie :

➤ Mise en évidence des anticorps antiphospholipides

Trois types de méthode utilisant des principes différents sont pratiqués parallèlement pour la détection des anticorps antiphospholipides :

1. Sérologie syphilitique

La constatation d'une réaction de Bordet-wassermann (BW) positive, contrastant avec un test de Nelson négatif, fut à l'origine de la première description des anticorps antiphospholipides.

Cette dissociation des réactions de la syphilis est connue sous le nom de « fausse sérologie syphilitique ». Actuellement, le BW est remplacé par le venereal disease research laboratory (VDRL), réaction d'agglutination dépistant surtout les IgM. La positivité du VDRL contraste avec un treponema pallidum hemagglutination assay (TPHA) négatif, et surtout avec une réaction d'immunofluorescence avec l'antigène tréponémique négative [61].

2. Méthodes biologiques d'hémostase

Les méthodes biologiques d'hémostase étudient l'interaction des anticorps antiphospholipidiques avec le complexe macromoléculaire appelé prothrombinase, capable de cliver la prothrombine en thrombine. Les anticorps anti-prothrombinase allongent certains temps de coagulation, d'où leur appellation d'anticoagulants circulants (ACC) [52]. Selon les recommandations de la Société internationale d'hémostase et de thrombose, la détection d'un **anticoagulant lupique (LA)** comporte quatre étapes successives :

- **Etape 1 : tests de dépistage** : Compte tenu de la grande hétérogénéité des anticoagulants lupiques, aucun test ne permet, à lui seul, de détecter l'ensemble des anticoagulants lupiques, il est donc recommandé d'effectuer au moins deux tests explorant deux segments différents de la cascade classique de la coagulation :

- Voie intrinsèque : temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de coagulation avec kaolin (TCK). La sensibilité du TCA à l'anticoagulant lupique est variable selon les réactifs et est comprise entre 45 % et 70 % ; un TCA normal n'élimine pas la présence d'un anticoagulant lupique

- Voie extrinsèque : temps de thromboplastine diluée (TTD)

- Voie finale commune : temps de venin de vipère Russell dilué (DRVVT), temps de Textarine et d'écarine, temps de venin de vipère Taipan

- **Etape 2 : effet inhibiteur** : absence de correction de l'allongement du temps de coagulation dans le test de dépistage après mélange avec un plasma normal pauvre en plaquettes. La correction peut être évaluée en utilisant l'index de Rosner (IR) : IR : temps du mélange (M + T) – temps du témoin

(T) \times 10 temps du malade (M). Un index de Rosner supérieur ou égal à 15 est en faveur d'un anticoagulant circulant.

- **Etape 3 : tests de confirmation** : raccourcissement ou correction du temps de coagulation dans le test de dépistage par l'addition d'un excès de phospholipides, soit céphaline (test de Rosove), soit extrait plaquettaire (Stacloot PN), soit phosphatidyl éthanolamine (Stacloot LA) ;
- **Etape 4 : exclusion d'autres coagulopathies** comme par exemple la présence d'un inhibiteur du facteur VIIIc ou d'héparine [52, 53,62].

3. Méthodes immunologiques en phase solide

L'antigène phospholipidique est fixé sur un support solide où sa conformation est globalement différente de ce qu'elle est en phase liquide. On utilise surtout la cardiolipine. Les résultats, exprimés en unités GPL (antiphospholipides IgG) pour les IgG ; MPL pour les IgM et APL pour les IgA, sont classés en négatifs, douteux, positifs et très positifs [52]. Seuls des résultats positifs (>25 unités IgG phospholipide [UGPL], soit > 5 déviations standards [DS]) ou très Positifs vérifiés à 3 mois d'intervalle sont retenus comme pertinents.

Les anticorps ainsi dosés sont dirigés, soit contre un épitope du phospholipide démasqué par la fixation de la b2-GPI, soit contre un épitope conformationnel sur le cofacteur protéique qui se lie aux phospholipides soit contre un épitope de faible affinité de la b2-GPI lorsque cette protéine n'est pas sous forme d'un multimère. Un dosage Elisa direct des anticorps anti-b2-GPI a été mis au point. Les résultats obtenus sont très voisins de ceux obtenus avec la cardiolipine comme antigène. Son avantage principal est de discriminer parmi les anticorps anticardiolipine. Le domaine I de la glycoprotéine I (elle comporte cinq domaines) semble être la cible principale des aPL. Dans une large population de patients avec anticorps anti-b2GPI, il a été récemment montré que les anticorps antib2GPI contre le domaine I sont plus associés aux complications cliniques que les anticorps antib2GP1 globaux. Ceci est particulièrement vrai pour les IgG, la recherche d'antib2GPI IgM n'étant peut-être pas nécessaire. **Les aCL** ne sont que très faiblement associés aux complications thrombotiques, et leur recherche n'apporte rien de plus que les antib2GPI.

Cependant, en cas de complications obstétricales, la présence d'aCL isolés semble être un marqueur, ce qui fait que certains auteurs se demandent s'il ne faut pas envisager de manière différente les SAPL avec complications obstétricales des SAPL avec complications thrombotiques. Enfin, à l'occasion d'un accident thrombotique, on peut voir disparaître les aPL, en particulier les anticardiolipine et les antib2- GPI. On évoque un phénomène de consommation. On doit redemander un dosage quelques semaines plus tard [52, 62,63].

➤ Diagnostic positif

Le diagnostic de syndrome des antiphospholipides requiert la présence de manifestations cliniques et d'anomalies biologiques redéfinies lors du consensus international de Sydney en 2006[51,52]. (ANNEXE 20) L'existence isolée d'anticorps antiphospholipides chez un patient n'est donc pas suffisante pour poser le diagnostic de SAPL [54]. (ANNEXE 21)

VI.5 Formes cliniques

1. Pré syndrome des antiphospholipides

Le « pré-SAPL » a été défini comme une phase pré thrombotique du SAPL, caractérisée par des manifestations cliniques évocatrices, tels un livedo, une chorée, une thrombopénie, des lésions valvulaires ou une deux pertes fœtales, voire d'autres manifestations non thrombotiques et, biologiquement, la présence d'un ou de plusieurs types d'APL. Une prise en charge thérapeutique prophylactique doit être proposée au cas par cas, sachant la fréquence avec laquelle ces sujets vont développer des complications thrombotiques dans les années suivantes [52].

2. Le syndrome « catastrophique » des antiphospholipides

Il existe une forme extrêmement rare du SAPL, qui se manifeste par l'apparition simultanée et brutale de thromboses sévères de la microcirculation de localisations multiples (au moins trois organes) conduisant à une défaillance multiviscérale, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. En raison de sa sévérité, on appelle cette forme potentiellement mortelle le syndrome « catastrophique » des anti-phospholipides [52]. (ANNEXE 22) L'atteinte des différents organes se fait en cascade, en quelques jours ou semaines, et nécessite une hospitalisation en service de soins intensifs. En effet, les caillots provoquent l'asphyxie de plusieurs organes (dont les reins) et une détresse respiratoire brutale (qui nécessite une assistance respiratoire, ou ventilation mécanique). Cette forme du syndrome peut être une complication de la forme « classique » du SAPL, mais peut également survenir de manière inopinée, c'est à dire sans antécédent de SAPL connu [52].

Le SAPL catastrophique peut être déclenché par une infection ou une intervention chirurgicale et par un arrêt soudain du traitement anticoagulant [52,53].

3. Principales circonstances associées à la présence d'antiphospholipides

Il est en effet très fréquent de trouver des aPL, aCL surtout, mais parfois aussi LA, au cours de situations cliniques variées (dans de nombreuses situations infectieuses, néoplasiques, toxiques ou médicamenteuses qui peuvent être particulièrement trompeuses), mais, en l'absence de toute symptomatologie clinique évocatrice, on ne parle pas de SAPL II, mais d'association avec des aPL [52]. (ANNEXE 22)

VI.6 Pronostic et évolution

Les thromboses étant, par définition, récidivantes dans le SAPL, certains se sont attachés à rechercher dans une étude multi variée quels étaient les facteurs prédictifs d'une récurrence : Les deux facteurs indépendants qui semblent ressortir sont l'existence d'un antécédent de thrombose et un taux élevé d'IgG aCL (supérieur à 40 UGPL) [52]. Différentes études rétrospectives ont montré que la présence d'un anticoagulant circulant constituait le facteur de risque le plus puissant de la survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse [64]. (Tableau 05)

Tableau 05 : Classification du risque thrombotique selon le profil biologique.

Risque élevé	Faible risque
-Présence d'un anticoagulant circulant de type LA. -Association de plusieurs aPL (LA + aCL + anti- b2GPI). -Titres persistants d'aPL à un taux moyen ou élevé (étudié seulement au cours du LES).	-Titres intermittents et isolés d'aCL ou anti-b2GPI à un taux faible ou moyen.

La présence d'un anticoagulant circulant augmente morbidité et mortalité : 3,9 % versus 19 % dans la série de Glueck et al. Cette conclusion a été confirmée par la suite par Jouhikainen et al, avec 30 % de mortalité versus 14 % sur un suivi de 22 ans [52]. D'autres facteurs sont associés à une mortalité plus élevée : l'anémie hémolytique, les thromboses veineuses, les thromboses artérielles et la thrombopénie, soit l'ensemble des manifestations non obstétricales du SAPL [52]. L'existence de manifestations cliniques de SAPL au cours du LES est un facteur péjoratif du pronostic d'organe et de survie. Les récurrences sont fréquentes si un traitement n'est pas mis en place : les thromboses ont tendance à réapparaître, souvent dans le même territoire vasculaire (c'est-à-dire soit à nouveau dans une veine si la première thrombose avait touché une veine, soit à nouveau dans une artère si une artère avait précédemment été touchée) [52]. La fréquence des récurrences a été estimée à environ 10 % dans les 4 ans suivant la première thrombose [53].

VII. CONNECTIVITE MIXTE OU SYNDROME DE SHARP

VII.1 Introduction et définition

Avant de devenir une entité bien caractérisée, il arrive qu'une maladie inflammatoire auto-immune traverse une période plus ou moins longue « d'attente » durant laquelle le clinicien est confronté à des difficultés diagnostiques et pronostiques, souvent en raison de l'absence de certains signes cardinaux permettant de classer au mieux l'affection. Ce stade correspond alors à la dénomination de “ connectivite indifférenciée ”. Au sein de ce groupement pathologique des connectivites “ indifférenciée ”, CG Sharp a isolé (il y a plus de 40 ans) une entité clinico-biologique qu'il a dénommé “ mixed connective tissue disease ” (ou MCTD) pour “ connectivite mixte ” c'est-à-dire comportant un « mixed » (un mélange) de plusieurs affections définies. Pour l'auteur, la MCTD regroupe une proportion variable de signes du lupus, de la sclérodermie, de la Dermatopolymyosite et de la polyarthrite rhumatoïde, d'où l'appellation « mixte ». Ce syndrome était associé de façon caricaturale à un auto-anticorps spécifique (anti-ribonucléoprotéine) dirigé contre une fraction du noyau [65]. Deux points de vue s'opposent dans la littérature, selon que l'on considère le syndrome de Sharp comme un “ syndrome minimal ” (tableau clinique diffus, différencié, isolé et caractérisé) ou que l'on considère qu'il s'agit d'un “ syndrome de chevauchement ” avec une ou plusieurs connectivites majeures [66].

VII.2 Epidémiologie

La MCTD touche essentiellement une population féminine avec une majorité de 80 % de femmes. Avec sexe ratio 8-9 femmes / 10 hommes. L'âge de début survient chez l'adulte jeune entre 20 et 50 ans. Les formes tardives sont rares. Le début se fait généralement sur un mode progressif, plus exceptionnellement de façon aiguë et brutale [65]. La prévalence de l'affection est mal connue en Europe. Au Japon, elle est évaluée à 2.5 pour 100 000 habitants. La connectivite mixte a beaucoup été observée au Japon, mais elle touche toutes les populations [64,65].

VII.3 Physiopathologie

Les mécanismes étiologiques et pathogéniques de la CM restent inconnus, mais les signes immunologiques caractéristiques comprennent :

-Aspects immunopathogéniques

L'initialisation de la réponse immune B implique une dépendance vis-à-vis des lymphocytes T. Cette dépendance s'exprime d'une manière spécifique puisque des lymphocytes T réactifs aux snRNP 70kD, B et D ont été retrouvés parallèlement à la présence d'anticorps anti-snRNP. 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 (IFN γ , IL4, IL6 et IL10). L'initialisation de cette réponse immune est probablement liée à une

interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux. En ce sens, l'association étroite entre le développement d'anticorps anti-(U1) snRNP 70 kD et la présence de HLA DR4 et DR2 a été clairement démontrée chez 85% des patients souffrant de MCTD. De même, il a été démontré que 95% des patients porteurs d'anticorps anti-(U1)-RNP et d'anti-(U1)-RNA possédaient un HLA DR4 ou DR2. Le rôle d'auto-antigènes modifiés est aussi évoqué dans la pathogenèse de la réponse immune contre les (U1)-RNP. En effet, le peptide (U1)-70kD s'avère posséder un potentiel immunogénique important. Enfin, le rôle d'agents viraux a été suggéré dans la pathogenèse de la MCTD, voire un effet direct des gènes de régulation rétroviraux, puisqu'une homologie de séquence entre des peptides du spliceosome et certains peptides viraux a été démontrée [64].

VII.4 Diagnostic

1. Manifestations cliniques

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

1.1 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 ou d'une discrète sclérodactylie, notamment en cas d'évolution vers une sclérodermie. 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, néo angiogenèse, mégacapillaires ou hémorragies.

Si l'évolution de la maladie se fait vers une sclérodermie, les signes de néo angiogenèse seront au premier plan [65].

1.2 Atteinte articulaire

Il s'agit d'une **polyarthrite chronique bilatérale symétrique**, souvent distale, peu différente du tableau de la polyarthrite rhumatoïde en phase débutante et c'est d'ailleurs souvent le diagnostic qui est porté [65]. Les articulations les plus fréquemment touchées sont les métacarpo-phalangiennes, les inter-phalangiennes proximales (100%), les poignets (55%), les métatarso-phalangiennes (55%), les interphalangiennes 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 [64]. 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 souvent en rapport avec l'évolution vers une authentique polyarthrite rhumatoïde. C'est la présence d'une ténosynovite qui explique l'aspect de doigts boudinés souvent observé. L'histologie synoviale n'est spécifique [65].

1.3 Atteinte musculaire

Elle est présente chez une grande majorité des patients à type de **douleurs musculaires diffuses** (myalgies, courbatures, faiblesse douloureuse...). Leur topographie est classiquement proximale, en règle sans retentissement biologique ou électrique avec un retentissement fonctionnel souvent modeste. Cependant, des formes évoluant vers une véritable polymyosite existent et c'est l'intensité du syndrome musculaire qui fait alors évoquer cette possibilité. L'histologie lorsqu'elle est pratiquée montre essentiellement une atrophie des fibres musculaires avec un infiltrat périvasculaire discret [64,65].

1.4 Atteinte respiratoire

Atteinte respiratoire Les manifestations respiratoires de la MCTD sont dominées par l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la pneumopathie interstitielle.

1.4.1 Hypertension artérielle pulmonaire

Les premiers signes cliniques (fatigue, dyspnée d'effort), de faible spécificité et d'installation insidieuse, ne doivent pas être négligés, de même qu'un éclat du deuxième bruit au foyer pulmonaire. Lorsque le diagnostic de MCTD est déjà retenu, il est indispensable de dépister systématiquement une HTAP, puis d'en organiser le suivi spécifique régulier [67]. L'HTAP se développe le plus souvent en l'absence d'atteinte radiologique interstitielle. Le meilleur examen de dépistage est l'échographie cardiaque couplée au Doppler. Un cathétérisme des cavités droites, avec des tests de réactivité à différentes substances vasoactives (inhibiteurs calciques, prostacycline, monoxyde d'azote) permet d'affirmer le diagnostic d'HTAP [66,67].

1.4.2 Pneumopathie interstitielle

Les principales manifestations révélatrices sont la dyspnée et la toux sèche. Les signes radiographiques initiaux sont généralement discrets. Il s'agit d'infiltrats prédominant aux bases pulmonaires, que la tomodensitométrie à haute résolution (TDM HR) permet de mieux visualiser, sous la forme d'images en « verre dépoli » [68]. Dans une enquête rétrospective ayant utilisé la TDM HR sur une cohorte de 144 patients atteints de MCTD, une pneumopathie interstitielle a été identifiée dans deux tiers des cas [69]. L'histologie pulmonaire peut identifier une fibrose interstitielle ou une capillarite pulmonaire [68].

1.4.3 Autres manifestations respiratoires quelques cas

- d'épanchements ou d'épaississements pleuraux ;
- d'hémorragie intra-alvéolaire ont été signalés ;
- La survenue d'une infection pulmonaire est une autre éventualité, notamment en cas de traitement immunosuppresseur ou de reflux gastro-œsophagien [67].

1.5 Atteinte cardiaque

1.5.1 Les péricardites aiguës sont assez banales. La présence d'un épanchement péricardique latent est assez fréquente et est découverte chez 10 à 30 % des patients. Des tamponnades sont exceptionnelles. Des formes chroniques semblent assez fréquentes avec épaississement des feuillets [65].

1.5.2 Les myocardites peuvent s'observer à tout âge, indépendamment ou non de la présence d'une myosite. La présentation est assez banale (insuffisance cardiaque, troubles du rythme...). Des formes sur aiguës menaçant le pronostic vital mais répondant aux immunosuppresseurs ont été rapportées. Un deuxième type d'atteinte myocardique fait intervenir un mécanisme ischémique, par vascularite coronarienne [67]. L'écho-doppler représente donc un examen de choix dans l'exploration de ces patients à la fois pour dépister des anomalies des feuillets péricardiques, d'une anomalie de la fonction ventriculaire, et rechercher une HTA pulmonaire [65].

1.6 Atteinte digestive

1.6.1 Le trouble de la motilité œsophagienne : semblable à la sclérodermie touche près de 70% des patients souffrant de MCTD, et représente l'atteinte digestive la plus fréquente. Il se manifeste sous la forme d'une diminution du péristaltisme des deux-tiers distaux de l'œsophage et s'accompagne d'une réduction de la pression du sphincter, parfois à l'origine de pyrosis, de régurgitations, de dysphagie ou de dyspepsie [65,67].

1.6.2 D'autres manifestations ont été décrites, parmi lesquelles figurent

- Un trouble de la motilité intestinale,
- Des sérosités,
- Une vasculite mésentérique à l'origine de perforations coliques,
- Des pancréatites,
- Un syndrome de malabsorption, des pseudo-diverticules coliques et une pneumatose colique.
- Une hépatite ressemblant à l'hépatite auto-immune, des présentations proches de la cirrhose biliaire primitive et des associations avec un syndrome de Budd-Chiari ont été décrites [65].

1.7 Atteinte neurologique

1.7.1 Les céphalées sont le signe neurologique fonctionnel le plus fréquent. Il peut s'agir d'une migraine authentique ou d'une algie vasculaire de la face [67].

1.7.2 Les manifestations centrales de la MCTD sont polymorphes : atteinte cérébelleuse, myélite transverse, hémorragie intracérébrale, ou encore ischémie cérébrale par thrombose carotidienne [65]. Il faut également mentionner la possibilité de complications infectieuses, essentiellement opportunistes : leuco-encéphalopathie multifocale progressive, méningite herpétique, méningoencéphalite tuberculeuse.

La MCTD peut concerner les paires crâniennes, avec une atteinte préférentielle du nerf trijumeau, dont l'atteinte peut même révéler la maladie [65].

1.7.3 Les manifestations neurologiques périphériques de la MCTD sont polymorphes, un syndrome du canal carpien peut être inaugural. Une Polyneuropathie distale, sensitive pure, est également possible [67]

1.8 Atteinte rénale

L'atteinte rénale reste relativement rare [67], Le tableau rénal peut être celui d'une glomérulopathie voire d'un syndrome néphrotique complet [65]. Histologiquement, il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite de type extra-membraneuse, mais tous les autres types d'atteinte rénale ont été observés [67]. Il semble que, pour un certain nombre d'auteurs, l'apparition de l'atteinte rénale coïncide avec un virage évolutif de la maladie. Il s'agit essentiellement de l'apparition d'un lupus érythémateux systémique [66].

1.9 Atteinte cutanéomuqueuses

Des atteintes cutanées ressemblant aux manifestations lupiques sont décrites sous forme de rash malaire, de plaques discoïdes, d'une alopecie et [67]. **La sclérodactylie** et la **calcinose cutanée** ont été rapportées, de même qu'un rash violacé héliotrope proche de celui de la DM [65]. Un syndrome sec oculo-buccal survient chez 30% des patients et témoigne de la présence d'un syndrome de Sjögren primaire ou secondaire [66].

1.10 Atteinte hématologique

-La survenue **d'adénopathies superficielles et profondes**, souvent transitoires, est possible [65]. Quelques observations de syndromes de Kikuchi (lymphadénite nécrosante) ont été décrites au cours de MCTD [67].

-**Une splénomégalie** n'est pas exceptionnelle [65].

-**Une leucopénie** est fréquemment notée, touchant principalement les lymphocytes [66].

-**Une anémie de type inflammatoire** est surtout présente lors des poussées inflammatoires. Il existe de rares cas d'anémie hémolytique et de **purpura thrombopénique** [67],

2. Manifestations biologiques

2.1 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.
- **Une thrombocytopénie** est plus rare.
- Il est fréquemment noté une **hypergammaglobulinémie polyclonale** en rapport avec la production d'auto-anticorps [65,66]

2.2 Bilan immunologique

2.2.1 La MCTD est marquée par une positivité des anticorps anti-RNP dans 100% des cas, à un taux particulièrement élevé notamment par rapport au lupus érythémateux systémique [6]. 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 [6,67]. 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, 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 ;
- Enfin **des anti-protéines B1/B2** du système Smith peuvent être présentes. Dans la MCTD, les caractéristiques sérologiques sont donc en rapport avec une réponse immune dirigée contre le spliceosome, mais cette réponse est bien distincte de celles retrouvées dans les autres connectivites :
 - Titre élevé d'**anticorps anti-(U1) snRNP d'isotype IgG** uniquement, alors que les isotypes IgG et IgM sont retrouvés dans le LES.
 - **Anticorps anti-(U1) snRNP d'isotypes IgG et IgM**, dont la présence est corrélée avec le degré d'activité de la maladie et une présentation clinique typique de MCTD.
 - **Anticorps anti-hnRNP-A2**, reconnaissant un épitope majeur distinct de celui reconnu par les anticorps anti-hnRNP-A2 du LES et de la PR.

• **Anticorps anti-protéines B1/B2 du système de Smith**, d'isotype IgM. Le « switch » ou changement de classe des IgM au profit d'IgG se manifeste par des symptômes plus évocateurs de lupus chez des patients initialement diagnostiqués comme MCTD [65,67].

2.2.2 Autres auto-anticorps

- **Les anticorps antinucléaires** sont présents dans 97% des cas, à des taux élevés, détectés en immunofluorescence avec un aspect moucheté [6].

-**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 anticardioline sont retrouvés dans 7 à 15% des cas ;

-**La présence d'anticorps anti-Scl70** traduit un chevauchement avec la sclérodémie systémique ;

- **les anticorps anti-SSA et anti-SSB** un chevauchement avec un syndrome de Sjögren [6,65].

2.3 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 [65].

➤ **Diagnostic positif**

Les trois principaux critères 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. 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 [65,67]. (**ANNEXE 23**)

VII.5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose principalement avec les associations de différentes connectivites [67]. 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 sclérodémie d'une part et sclérodémie et dermatomyosite d'autre part qui se rapprochent le plus cliniquement de la connectivite mixte. La recherche d'anticorps anti-JO et anti-PM/Scl permet d'identifier avec plus de sécurité certaines formes de chevauchement [65,67].

VII.6 Evolution et pronostic

L'évolution est très variable. Toutes les possibilités existantes entre les formes totalement latentes et les formes mortelles (rares) qui sont liées à la multiplicité des localisations viscérales et l'éventuelle rapide dégradation fonctionnelle [67]. L'évolution à long terme se fait de trois façons : persistance grossièrement identique de la symptomatologie initiale, disparition ou très forte réduction de la symptomatologie (souvent seul le Raynaud persiste) alors que la signature biologique reste présente ; apparition progressive d'atteintes viscérales et évolution vers une autre connectivite définie [66]. L'évolution à long terme des patients porteurs d'un syndrome de Sharp montre que l'affection évolue vers trois autres connectivites, préférentiellement le lupus mais également la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodemie systémique. Une étude récente suggère une évolution vers la sclérodemie chez 17% des patients, vers le lupus chez 9% et vers la polyarthrite rhumatoïde chez 2,5% [65]. La mortalité est faible au cours du connectivite mixte, Les causes de mortalité sont essentiellement représentées par :

- des complications respiratoires (insuffisance respiratoire, HTA pulmonaire, surinfection...) ;
- Dans les séries européennes, l'HTAP représente la cause principale de décès des patients ;
- des manifestations cardiaques (insuffisance cardiaque, accident vasculaire) ;
 - des insuffisances rénales compliquant une glomérulonéphrite ;
 - des surinfections [68].

CHAPITRE III
LES FORMES CLINIQUES DE CONNECTIVITES

I. Les connectivites et grossesse

Pendant des années, la grossesse a été contre indiquée chez les femmes ayant des maladies auto-immunes. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance de ces pathologies, il ne persiste que peu de contre-indications formelles à la grossesse. En revanche les conditions d'une grossesse sont bien établies : la maladie ne doit pas être en poussée, le traitement ne doit pas être contre indiqué, et le suivi médical doit être fait par un binôme médecin-obstétricien dans le cadre d'une grossesse à risque. Certaines de ces maladies comme le lupus et le syndrome des antiphospholipides touchent particulièrement les femmes en âge de procréer et présentent des risques spécifiques pendant la grossesse, à la fois pour la mère et le fœtus [70].

I.1 Lupus érythémateux systémique et syndrome des antiphospholipides

Les femmes lupiques ont une fertilité comparable à celle de la population générale [71], sauf insuffisance rénale ou antécédent de traitement immunosuppresseur. Si le lupus a longtemps été considéré comme une contre-indication de principe à la grossesse, les grossesses lupiques sont de plus en plus fréquentes et posent de moins en moins de problèmes, sous réserve que certaines contre-indications soient respectées : le lupus ne doit pas être en poussée ; Il ne doit pas exciter d'hypertension artérielle sévère non contrôlée ; ni d'hypertension artérielle pulmonaire ; ni de valvulopathie sévère ; et il faut que la clairance de la créatinine soit supérieure à 40 ml/min. il ne faut pas de corticodépendance supérieure ou égale à 0,5 mg/kg ni d'événement thrombotique grave récent [70]. Les poussées lupiques observées au cours de la grossesse surviennent classiquement au cours du deuxième et troisième trimestres, mais également une fois sur cinq dans les trois premiers mois du post-partum. Il s'agit dans la majorité des cas de poussées cutané-articulaires [71]. La fréquence des poussées est directement liée à l'état d'activité du lupus maternel en début de grossesse, le taux de poussées lupiques en dehors de la grossesse est de l'ordre de 0,64 patient/années contre 1,85 patient/années de grossesse chez la femme noire et 1,54 patient/années de grossesse chez la femme caucasienne [70]. Le pronostic de la poussée lupique au cours de la grossesse peut être grave s'il existe une néphropathie sous-jacente, qui elle augmente également les risques de pré éclampsie et de prématurité [71]. Les poussées graves du lupus peuvent être d'ordre rénal, toucher le système nerveux central ou plus rarement engager le pronostic vital par une atteinte myocardique [70]. En cas d'atteinte rénale, le pronostic maternel dépend de la fonction rénale initiale [71].

➤ Les facteurs prédictifs de poussée lupique au cours de la grossesse sont les suivants :

- Des antécédents d'au moins trois poussées lupiques avant la grossesse.
- Une élévation du titre des anticorps anti-ADN natifs.

- Une protéinurie supérieure à 1 g/24 h
 - L'arrêt des antipaludéens de synthèse [2].
- Les facteurs prédictifs de décès sont essentiellement :

- La survenue d'un état de choc septique,
- D'une hémorragie intracrânienne ou la survenue d'hémorragies digestives [70].

Les poussées lupiques graves survenant au cours de la grossesse peuvent être traitées par bolus de corticoïde 15 mg/kg par jour (sans dépasser 1 g) trois jours de suite avec relais 1 mg/kg de prednisone. Si un immunosuppresseur s'avère nécessaire, en cas de réponse insuffisante à la corticothérapie à forte dose, l'azathioprine constitue le médicament de choix du fait de sa bonne tolérance au cours de la grossesse et de l'absence d'effet tératogène reconnu [71].

Des complications fœtales et néonatales qui sont des pertes fœtales précoces ou tardives, la prématurité, le retard de croissance intra utérin, et le lupus néonatal lié à la présence d'anticorps anti-SSA ou SSB. Les pertes fœtales surviennent dans 20% des cas à la fois précocement, avant 10SA, mais aussi après. Ce risque est d'autant plus important que le lupus est actif, avec un pourcentage de grossesse menée à terme qui tombe à 26% quand le lupus est actif versus 61% quand la maladie est quiescente [71].

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) s'il est primaire, une fois sur deux, est associé au lupus dans près de 40 % des cas. Les patientes lupiques qui ont des anticorps antiphospholipides (aPL) sont à haut risque de thrombose en cas de grossesse. L'hypercoagulabilité observée durant la période de gestation concerne essentiellement le troisième trimestre et le post-partum. Le SAPL peut aussi être purement obstétrical se présentant alors sous la forme d'une éclampsie ou d'un HELLP syndrome [54]. Le SAPL catastrophique survient dans 6 % des cas au cours de la grossesse ou dans la période du post-partum immédiat. Le tableau clinique s'installe en quelques jours ou en quelques semaines [70]. Les anticorps antiphospholipides (aPL) ayant une action pathogène dans la grossesse lupique sont anticoagulant de type lupique (LA), les anticardiolipine de type IgG et les antiB2GP1 [54]. Ces anticorps constituent donc un facteur de risque de morbidité maternelle et fœtale supplémentaire. Ils sont à l'origine des avortements précoces, de pertes fœtales et de prématurité [54,70]. Ces aPL peuvent être présents de façon isolée, sans association à des événements cliniques. C'est le cas dans le lupus ou leur prévalence est de 25 à 45% pour les aPL, et de 5 à 30% pour le LA. Dans ce cas et notamment lorsqu'il s'agit d'une première grossesse, la prise en charge est préventive [71].

I.2 Sclérodémie systémique

L'âge de début de la sclérodémie systémique (ScS) se situe autour de 40 à 50 ans, ce qui explique que les grossesses survenant chez les femmes ayant une sclérodémie déclarée soient

rare [72]. Globalement, la grossesse a peu d'influence sur l'évolutivité de la sclérodermie en dehors de l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associée [70].

- **Crise rénale sclérodermique**

Le principal risque de la grossesse est la survenue d'une crise rénale sclérodermique qui touche plus volontiers les patients ayant une ScS diffuse, récente et rapidement évolutive. La crise rénale sclérodermique survient essentiellement en fin de grossesse ou dans le post-partum immédiat. Dans une telle situation, la distinction entre crise rénale sclérodermique et prééclampsie n'est pas toujours aisée, car le tableau initial est celui d'une insuffisance rénale avec hypertension artérielle.

Si la crise rénale sclérodermique survient au cours de la grossesse, l'extraction fœtale n'a pas d'efficacité démontrée sur le cours évolutif de la crise. Mais bien évidemment, si l'âge gestationnel le permet, une extraction fœtale doit être envisagée. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont indispensables malgré leur risque tératogène à tous les stades de la grossesse. Le pronostic vital est en effet largement engagé. Bien que considérablement modifié depuis l'introduction des IEC, il reste de l'ordre de 50 % dans les séries les plus récentes. Les facteurs de mauvais pronostic chez une femme enceinte sont le mauvais contrôle de la pression artérielle dans les trois premiers jours et une créatininémie supérieure à 270 μmol à l'introduction des IEC [70].

- **Hypertension artérielle pulmonaire**

L'autre risque majeur mettant en jeu le pronostic vital maternel est l'HTAP. Par principe, il s'agit d'une contre-indication à la grossesse. Parfois, l'HTAP qui complique environ 10 % des ScS peut se révéler au moment de la grossesse. La mortalité maternelle est alors de l'ordre de 30 % [70].

L'aggravation survient plus fréquemment après 20–24 semaines de grossesse. Il n'y a pas de donnée de mortalité précise vu la rareté des cas d'HTAP associée à la ScS chez les femmes enceintes, mais les données globales que nous avons montrent une mortalité globale de l'ordre de 30 % avec un risque qui reste élevé jusqu'à un mois après l'accouchement [71]. En fonction du terme de la grossesse et la sévérité de l'HTAP, l'interruption thérapeutique de grossesse doit être discutée, une contraception est donc indispensable chez les femmes sclérodermiques en âge de procréer ayant une HTAP [71]. L'échographie obstétricale doit être répétée tout au long de la grossesse, un retard de croissance intra-utérin est fréquent [70]. La grossesse a peu d'influence sur les atteintes pulmonaires et cardiaques de la ScS, mais la grossesse doit être considérée à haut risque s'il existe une pneumopathie interstitielle avec une capacité vitale inférieure à 65 % ou s'il existe une atteinte cardiaque avec une fraction d'éjection inférieure à 30 %. [71]

I.3 La polyarthrite rhumatoïde

Plus de 70% des femmes bénéficient d'une amélioration de leur symptomatologie pendant la grossesse. L'existence d'une disparité entre la mère et l'enfant quant à certains allèles HLA est plus fréquente chez les femmes qui présentent une amélioration pendant leur grossesse.

Certains auteurs avaient conclu que le fait d'allaiter augmentait le risque de PR. Toutefois, une grande étude prospective récente a constaté le contraire : la durée totale d'allaitement chez une femme était inversement corrélée au risque de PR après la lactation. Il n'existe aucun impact de la PR sur le déroulement de l'allaitement ou sur la composition du lait. Aucun impact sur le fœtus ou sur le nouveau-né n'a été rapporté chez les mères souffrant de PR [73].

I.4 Myopathies inflammatoires

Ces dernières surviennent plutôt après 40 ans. Pour la polymyosite et la dermatomyosite, il existe deux pics de la maladie [37], dans l'enfance et après l'âge de 45 ans, ce qui explique que les grossesses rapportées au cours des myopathies inflammatoires soient rares [71]. En cas de poussée de polymyosite ou de dermatomyosite durant la grossesse, le traitement doit être majoré ou institué le plus rapidement possible, si le risque de décès maternel est faible, le pronostic vital en dépend. La prednisone, à la dose de 1 mg/kg par jour, est utilisée en première ligne éventuellement après bolus de corticoïde de 15 mg/kg par jour (sans dépasser 1 g) durant trois jours consécutifs en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle grave. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être associées au traitement corticoïde s'il s'avère insuffisant pour contrôler la maladie ou si initialement, il y a des signes de gravité à type d'atteinte cardiaque ou œsophagienne avec fausse route. En cas d'échec, l'azathioprine peut être proposée [71]

II. Les connectivites et L'enfant

Les connectivites chez l'enfant ne sont pas exceptionnelles. Certaines d'entre elles représentent une urgence diagnostique.

II.1 Le lupus érythémateux systémique (LES) atteint surtout les grandes filles dans la période péri -pubertaire. Il faut y penser systématiquement chez une patiente souffrant de manifestations articulaires, d'autant plus que s'y associent d'éventuels signes cutanés, inconstants, et une leucocytose basse. Il faut rapidement demander la recherche d'autoanticorps, notamment anti-ADN, ainsi que l'existence d'un taux de complément abaissé. La gravité de cette affection est surtout liée à un risque d'atteinte rénale [74].

II.2 La dermatomyosite de l'enfant représente 15% avec pic de fréquence à 7 ans ; plus rarement la polymyosite ; nécessitent également un diagnostic rapide. Typiquement facile à reconnaître au seul examen clinique devant l'association de signes cutanés et faiblesse musculaire, le traitement par corticothérapie doit être rapidement instauré. Les complications de cette affection sont essentiellement de deux ordres : la calcinose ; avec une localisation sur le pourtour des articulations (avec préjudice fonctionnel possible), elle semble être moins fréquente si la dermatomyosite est traitée tôt, fort et efficacement, souvent bien tolérée ; et la lipodystrophie [40,74].

II.3 La sclérodermie systémique chez l'enfant est extrêmement rare et représente moins de 5% de l'ensemble des ScS. Une étude anglaise évalue son incidence à 0,27 par million d'enfants, avec un sexe ratio F/H de 3,6. 1,5 % des cas avant l'âge de 10 ans et 7,2 % des cas avant l'âge de 20 ans. La ScS de l'enfant mime celle de l'adulte avec quelques particularités :

- fréquence d'un syndrome de chevauchement ScS-dermatomyosite,
- pronostic globalement meilleur que chez l'adulte
- atteinte viscérale rare mais possible en particulier au niveau du tractus gastro-intestinal, des poumons et du cœur. Le traitement de la sclérodermie de l'enfant repose sur les mêmes classes médicamenteuses que chez l'adulte [34].

II.4 Syndromes des antiphospholipides pédiatriques

Les formes à début pédiatrique sont surtout connues en association avec un LES. Le registre pédiatrique européen a rassemblé 77 observations provenant de 11 pays : il comprend 36 garçons et 41 filles dont l'âge de début a été de 10,3 ans en moyenne. Il comprend 44 % de SAPL secondaires dont 26 lupus érythémateux systémiques (LES) et trois syndromes « lupus like ». Le groupe des 42 SAPL primaires se distingue des 34 SAPL secondaires par un début plus précoce ($8,3 \pm 5,3$ ans versus $12,8 \pm 3,4$ ans) avec une plus grande fréquence des événements thrombotiques artériels, notamment cérébraux, et une fréquence moins élevée de cytopénie et de manifestations neurologiques. Une récurrence thrombotique est survenue chez 29 % des SAPL primaires contre 9 % seulement des SAPL secondaires [75, 76].

III. Les connectivites chez l'homme :

Les connectivites atteignent de prédilection les femmes jeunes. Dans le sexe masculin elles sont par contre plus rares et graves [77]. Nous ne disposons que de peu de données sur les connectivites chez l'homme dans la littérature. La gravité des connectivites chez l'homme doit inciter à un diagnostic précoce. Les manifestations dermatologiques par leur accessibilité constituent un outil de diagnostic majeur [77]. Selon l'étude rétrospective réalisée au service de dermatologie de Le Dantec, service de référence au Sénégal faite sur tous les dossiers de malades de sexe masculin atteints de connectivites sur une période de huit ans. Qui a montré la rareté des connectivites chez l'homme, dominées par la sclérodermie systémique. Leur gravité est attestée par le retard diagnostique, le caractère aigu des tableaux, l'intensité des manifestations viscérales et le nombre de décès dans la première année de suivi [77].

III.1 Sclérodermie systémique et l'homme

La sclérodermie systémique masculine est rare mais grave. Le pronostic vital est souvent mis en jeu du fait de la fréquence des atteintes viscérales graves. La mortalité était significativement supérieure chez l'homme que chez la femme [78]. D'après une étude rétrospective faite sur un échantillon de cinquante-quatre patients dont neuf hommes, qui compare une cohorte de sclérodermie systémique masculine à une cohorte féminine issue d'un service de médecine interne à Tunisie entre 2000 et 2010. Qui a montré Une plus forte proportion d'atteinte cardiaque, rénale et pulmonaire, dans le groupe masculin. Dans la série française de Gaultier et al, l'atteinte cardiaque, la pneumopathie interstitielle et l'atteinte cutanée diffuse ont été notées avec une prédominance masculine. En effet, l'atteinte pulmonaire a été objectivée essentiellement, chez les hommes (48% des femmes et 55% des hommes), et constitue l'une des principales causes de décès [78].

III.2 Lupus érythémateux systémique et SAPL chez l'homme

Selon l'étude descriptive rétrospective de 21 patients lupiques de sexe masculin, hospitalisés au service de médecine interne de l'hôpital militaire de Tunis sur une période de 15 ans de 2002 à 2017 révèle que le LES est rare chez l'homme, néanmoins il est corrélé à une mortalité plus élevée devant l'association la plus fréquente à l'atteinte rénale ce qui impose une meilleure connaissance de ces particularités clinico-biologique [79]. Au cours de SAPL associé, les hommes ont des signes plus souvent un infarctus du myocarde, une épilepsie ou une thrombose artérielle des membres inférieurs [80].

III.3 Myosite à inclusions chez l'homme :

Cette myosite affecte plus souvent les hommes de plus de 60 ans (trois hommes pour une femme). Elle est lentement progressive mais induit finalement un déficit moteur très handicapant. Elle touche plus particulièrement les quadriceps (muscle des cuisses qui servent à monter les escaliers, se relever d'une chaise, être stable à la marche...), les muscles qui servent à fermer et serrer les mains et les muscles de la déglutition. Cette maladie résiste aux traitements immunosuppresseurs classiques comme les corticoïdes [43,81]

IV. Les connectivites et sujet âgé

Les connectivites sont peu décrites chez le sujet âgé [82].

IV.1 polyarthrite rhumatoïde de sujet âgé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est fréquente chez la personne âgée : un tiers des patients a plus de 65 ans [83], avec une prévalence de l'ordre de 2 % de la PR chez les sujets de plus de 60 ans [84]. La particularité de toucher autant les petites que les grosses articulations et sont plus fréquemment associées au portage des allèles DRB1*13 et *14. Le sexe ratio est autour de 1,5 à 2 contre 4 à 4,5 pour les PR du sujet jeune [84]. Les formes sont souvent très aiguës accompagnées de signes généraux tels que la fièvre, l'amaigrissement, la fatigue, l'accélération de la vitesse de sédimentation. Elles sont moins souvent associées aux facteurs rhumatoïdes et ACPA [83].

On sépare classiquement les PR du sujet âgé en trois formes cliniques : la forme de type « polymyalgie rhumatoïde » qui représente 25 % des cas, facteurs rhumatoïdes (FR) en général négatifs, souvent très aiguë initialement, avec une évolution bénigne sans érosions ; la forme œdémateuse, représentant 10 % des cas ; la forme classique de PR érosive représente 70 % des cas, à début typiquement brutal et associée à des signes généraux [84]. Ces dernières formes ont un moins bon pronostic que chez les sujets jeunes avec un handicap fonctionnel plus important, une progression structurale plus rapide et des synovites actives en doppler plus nombreuses en échographie [84]. L'âge de début de la PR est un critère de mauvais pronostic fréquemment retrouvé dans la littérature. Les critères de rémission sont en effet moins souvent atteints dans la PR du sujet âgé, le risque de mortalité cardio-vasculaire est plus élevé dans cette population [83]. Les traitements de fond, qu'ils soient conventionnels ou biologiques, sont tout aussi efficaces et sûrs chez une personne âgée alors que les corticoïdes représentent probablement l'approche la plus dangereuse et la plus toxique dans cette population. Ces patients doivent bénéficier d'une prise en charge adéquate et l'âge n'est certainement pas une excuse pour ne pas utiliser tous les moyens et modalités thérapeutiques à disposition [83].

IV.2 Myopathies inflammatoire du sujet âgé

Les myopathies inflammatoires, n'ont pas de caractéristique spécifique chez le sujet âgé, peut-être peut-on attirer l'attention sur le fait qu'elles sont parfois plus torpides et qu'elles doivent systématiquement être affirmées sur des preuves histopathologique [85]. La reconnaissance d'une myosite chez le sujet âgé ne diffère pas fondamentalement de sa reconnaissance chez le sujet jeune. Il faut y penser et ne pas banaliser des manifestations de faiblesse, fatigue/asthénie, intolérance à l'effort ou les attribuer trop vite à des causes médicamenteuses. Les caractéristiques cliniques des patients âgés sont comparables avec celles de patients plus jeunes [85].

Le dosage des créatines kinases est un élément important et renseigne sur la souffrance objective du tissu musculaire, mais les CPK tendent à être moins élevées avec l'âge [82]. L'incidence des cancers augmente avec l'âge et sont en premier lieu observés chez les patients ayant une dermatomyosite [82]. Aucune pathologie néoplasique spécifique n'est liée à la myopathie inflammatoire, les cancers sont plus souvent observés chez les femmes et les cancers gynécologiques (sein, ovaire) prédominent [82]. La corticothérapie est le traitement le plus fréquemment utilisé. L'utilisation des autres immunosuppresseurs est influencée par la sévérité des symptômes extra-musculaires et en premier lieu par l'atteinte pulmonaire. Les problèmes importants des myosites chez les sujets âgés sont donc d'ordre étiologique, diagnostique et thérapeutique [82]. La myosite à inclusion est un diagnostic à discuter systématiquement ici. D'une part, la littérature indique que 80 % des cas sont révélés après 50 ans et, d'autre part, cette maladie musculaire est d'évolution lente, n'est pas sensible aux stéroïdes et peut être, par erreur, diagnostiquée initialement comme une polymyosite. De ce fait, chez le sujet âge diagnostique polymyosite et ne montrant qu'une faible sensibilité à la corticothérapie, le diagnostic de myosite à inclusion doit impérativement être discuté pour éviter une escalade thérapeutique inutile [85].

IV.3 lupus érythémateux systémique du sujet âge

Le lupus érythémateux systémique (LES) du sujet âgé est rare après 65 ans et reste peu étudié, mais doit être un diagnostic à savoir évoquer, les manifestations révélatrices les plus fréquentes étaient les atteintes articulaires, cutanées, séreuses. L'anémie hémolytique et les thromboses étaient plus fréquemment révélatrices que chez le sujet jeune. Les atteintes rénales, pulmonaires et neurologiques étaient rares après 75 ans. Son diagnostic et son traitement sont difficiles du fait des complications iatrogéniques et de l'intrication avec les comorbidités. L'immun -sénescence pourrait être un facteur explicatif à la survenue du LES d'apparition tardive [86].

IV.4 le syndrome de gougrant Sjögren de sujet âge

Bien que le SGS soit une maladie typique d'adultes d'âge moyen, mais ne devraient pas ignorer que cette maladie peut être diagnostiquée aussi chez les patients âgés. Dans la littérature, plusieurs études ont démontré que l'âge de début influence l'expression clinico-biologique, le mode évolutif ainsi que le pronostic des pathologies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique, et la polyarthrite rhumatoïde. Sur le plan clinique, les manifestations glandulaires sont fréquentes au cours du SGS du sujet âgé (la xérophtalmie et la xérostomie). L'atteinte articulaire constitue l'atteinte extraglandulaire la plus fréquente. Les manifestations hématologiques biologiques sont fréquentes. Les principales anomalies sont l'anémie et/ou la leucopénie La thrombopénie est beaucoup plus rare. Les fréquences des AAN, des anticorps anti-SSA et anti-SSB étaient significativement plus élevées chez les sujets jeunes que les sujets âgés [87].

V. Certaines formes atypiques de connectivites

V.1 La sclérodermie systémique sine scleroderma

Dans la sclérodermie systémique sine scléroderma, les patients présentent les anticorps de la sclérodermie systémique et des manifestations viscérales et vasculaire de la maladie (phénomène de Raynaud, atteinte gastro-intestinale, fibrose pulmonaire, HTAP, crise rénale sclérodermique), mais aucune rétraction de la peau [87].

V.2 Myosites associées aux cancers

La fréquence de cette forme de MII est estimée à 10 % avant 65 ans et à 50 % des cas après 65 ans. Les cancers apparaissent le plus souvent dans les trois ans après les signes musculaires et les signes musculaires disparaissent avec le traitement du cancer. Il n'y a aucun signe clinique de connectivites associées ou anticorps spécifique en dehors des anticorps anti-p155 (/p140) [37]. Les cancers les plus souvent associés aux MII sont **les adénocarcinomes**. À l'histologie, les patients présentent soit des aspects typiques de PM ou de DM. Cependant, une forme exclusivement nécrosante sans remaniements inflammatoires est également rapportée. Il s'agit surtout de cancers du sein, poumon, utérus ou des ovaires chez la femme ; et de lymphomes non hodgkiniens, de tumeurs épithéliales bronchiques, prostatiques ou digestives (colon, rectum, pancréas) chez l'homme. Toute myosite chez un sujet de plus de 40 ans impose un bilan carcinologique répété à 6, 12 et 18 mois, incluant systématiquement et au minimum :

- ✓ une radiographie de thorax,
 - ✓ une échographie prostatique ou endo-vaginale,
 - ✓ une mammographie,
 - ✓ un dosage des PSA ou CA 125, et
 - ✓ une coloscopie.
- ✓ L'existence d'une dysphagie devra nécessairement faire pratiquer une fibroscopie oeso gastrique avant d'attribuer ce symptôme à la myosite, Les carcinomes du naso-pharynx constituent les tumeurs les plus fréquemment associées à une myosite en Asie du Sud-Est, Chine et en Tunisie [37,40].

CHAPITRE IV
LE TRAITEMENT

Le traitement des connectivites, souvent complexe, associe un traitement spécifique visant à contrôler la réponse immunitaire, et un traitement symptomatique propre à chaque pathologie [2].

I. Traitement de polyarthrite rhumatoïde

Les objectifs thérapeutiques sont :

- **À court terme** d'obtenir une rémission complète de la maladie
- **À moyen terme** de prévenir la survenue des érosions et déformations

Articulaires.

- **À long terme** de prévenir le handicap fonctionnel et de réduire la mortalité.

1. Traitements symptomatiques

Ils ont pour but de soulager les douleurs mais n'influencent peu ou pas l'évolution. On Utilise :

1.1 Des antalgiques purs dont le paracétamol et ses dérivés ;

1.2 Des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à doses souvent élevées, qui exposent, à des degrés divers, aux risques digestifs d'intolérance ; Il faut noter l'intérêt dans ce cadre des inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2.

1.3 La corticothérapie avec des corticoïdes à durée de vie courte, en une prise matinale. Il faut utiliser une posologie faible, de l'ordre de 10 à 15 mg par jour, et la réduire dès que possible ; la réduction doit être d'autant plus lente d'autant que le traitement est ancien.

-plus rarement, on peut prescrire une corticothérapie IV intraveineuse sous forme de bolus, surtout au début dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond [89].

2. Traitements de fond

2.1 Traitement de 1re ligne : Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active avec une posologie initiale d'au moins 10 mg/semaine et une posologie optimale atteinte au maximum en 4 à 8 semaines. Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au méthotrexate ou d'intolérance précoce, **le leflunomide** ou **la sulfasalazine** sont une alternative thérapeutique.

Dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond synthétique conventionnel, **une corticothérapie orale ou injectable** peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible.

2.2 Traitement de 2eme ligne et plus, Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, le traitement doit être optimisé. En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'une **thérapeutique ciblée** (biologique ou synthétique) peut être proposée (anti-TNF, abatacept, inhibiteur de la voie de l'IL6, inhibiteurs de JAK et dans certaines circonstances rituximab). En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une rotation pour un autre **traitement de fond**

synthétique conventionnel (LEF, SLZ) ou bien une association de traitement de fonds synthétiques conventionnels peuvent être proposées, En cas d'échec (ou de contre-indication) une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée.

Toutes les thérapeutiques ciblées (biologiques, ou synthétiques) doivent être utilisées préférentiellement en association avec le MTX. Les patients en échec d'une première thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doivent être traités par une autre thérapeutique ciblée. En cas d'échec primaire, un changement de mode d'action peut être privilégié gestion de la rémission. En cas de rémission persistante et sans corticoïdes, une décroissance de la thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée. En cas de rémission persistante prolongée sans thérapeutique ciblée et sans corticoïdes, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être envisagée [89].

3. Traitement local et chirurgical

Traitement local et chirurgical : Applicable seulement à certains patients, ce traitement a pour buts : l'évacuation des épanchements articulaires, l'infiltration de corticoïdes en nombre limité et, seulement en cas de récurrence des synovites ; la réalisation de synoviorthèses isotopiques ou chimiques (acide osmique) ; la synovectomie sous arthroscopie ou par arthrotomie.

3.1 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical a transformé le pronostic fonctionnel en permettant la pose de (prothèses des grosses articulations). Les indications chirurgicales sont discutées au mieux au cours de consultations médico-chirurgicales. Il faut privilégier une chirurgie plus précoce et gagnante.

-Chirurgie précoce : libération du canal carpien, ténosynovectomie des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts (prévention des ruptures) ; Synovectomie de l'épaule ; synovectomie du poignet associée à une résection de la tête cubitale.

-Chirurgie tardive : arthroplasties de la hanche ou du genou ; arthroplasties de l'épaule, du coude, des métacarpo-phalangiennes ; réalignement des avant-pieds avec arthrodèse ; arthrodèse métacarpo-phalangienne du pouce ou du poignet ; arthrodèse occipito-C1 C2 en cas de luxation atloïdo-axoïdienne avec risque médullaire ou douleurs chroniques [90].

4. Réadaptation fonctionnelle

La réadaptation fait partie intégrante du traitement et utilise différents types de matériels : appareillages de repos utilisés durant la nuit pour éviter les déformations des mains ; portés des deux côtés, sinon, ou en alternance, appareillages dynamiques, à surveiller de près, pour réduire l'enraidissement ; importance de la kinésithérapie et de l'ergothérapie pour mieux adapter l'environnement professionnel et

Domestique ; confection d'orthèses plantaires avec barre rétro-capitale, et chaussage spécialisé si nécessaire. Il faut souligner l'importance de la kinésithérapie et de l'ergothérapie et l'adaptation de l'environnement professionnel et domestique au handicap [89,90].

5. Surveillance

L'objectif du suivi du patient est d'adapter rapidement la stratégie de prise en charge thérapeutique afin d'obtenir une rémission ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie, et prévenir l'atteinte structurale.

• Au cours du suivi, le médecin doit :

- évaluer l'activité de la maladie ;
- rechercher la survenue de manifestations extra-articulaires ;
- mesurer l'évolution structurale (progression radiologique) ;
- apprécier le degré de réponse au traitement et la tolérance du traitement.

• Il est recommandé de réaliser dans le cadre du suivi de la première année de la PR une évaluation mensuelle (à chaque consultation) jusqu'au contrôle de la maladie (rémission ou activité faible), puis tous les 3 mois :

- de l'activité de la maladie en évaluant les paramètres cliniques et biologiques permettant le

Calcul du score du DAS 28 :

- ❖ le nombre d'articulations gonflées (NAG),
- ❖ le nombre d'articulations douloureuses (NAD),
- ❖ l'échelle visuelle analogique (EVA) globale de l'activité de la maladie complétée par

Le patient,

❖ la raideur matinale

❖ la VS, la CRP ;

- de la réponse au traitement (Encadré 1) ;

- du suivi de la tolérance du traitement prescrit, en adéquation avec les résumés des caractéristiques du produit et du contexte clinique du patient (incluant les comorbidités) ;

- de la recherche des manifestations extra-articulaires (téno-synovites, nodules rhumatoïdes, Vascularite, syndrome sec, syndrome de Raynaud...) [90].

Encadré 1. Évaluation de la réponse thérapeutique entre 2 mesures du DAS 28

❖ Lorsque le score du DAS 28 final est $\leq 3,2$:

- une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 $> 1,2$;

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 $> 0,6$
et $\leq 1,2$;

- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 $\leq 0,6$.

❖ Lorsque le score du DAS 28 final est $\leq 5,1$ et $> 3,2$:

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 $> 0,6$

;

- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 $\leq 0,6$.

❖ Lorsque le score du DAS 28 final est $> 5,1$:

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 $> 1,2$

;

- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 $\leq 1,2$.

Une évaluation radiologique des mains-poignets de face, des pieds de face et de 3/4, et des autres articulations en fonction de la symptomatologie doit être effectuée. Les radiographies sont réalisées en grandeur normale (1/1) et de préférence selon la même technique que celle utilisée lors du bilan initial. Il est proposé de réaliser cette évaluation tous les 6 mois [90].

II. Traitement de lupus érythémateux systémique

❖ Objectifs

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs, prenant en compte le facteur temps :

À court terme :

Permettre le confort quotidien,

Parfois assurer un sauvetage fonctionnel voir vital ;

À moyen terme :

S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes graves notamment rénales,

Prévenir partiellement les poussées,

Prévenir les manifestations thrombotiques (prévention primaire ou secondaire),

Faciliter la conception et la maternité dans des conditions optimales,

Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle,

À long terme :

Limiter les séquelles de la maladie,

Limiter les effets délétères différés du traitement,

Préserver l'appareil cardiovasculaire qui est souvent le siège d'une athérosclérose précoce probablement liée au LES et à la corticothérapie [2].

1. Traitements pharmacologiques

1.1 Traitement de fond

Le LES étant une maladie chronique, un traitement de fond susceptible de prévenir efficacement les poussées sans avoir d'effets indésirables majeurs est justifié et doit être proposé à tous les lupiques (sauf contre-indication). Ce traitement de fond repose sur l'HCQ (hydroxychloroquine) voire la CQ (Chloroquine), et/ou les corticoïdes.

1.1.1 Hydroxychloroquine

Selon EULAR 2019 : il convient d'utiliser de l'hydroxychloroquine (HCQ) pour tous les patients, à des doses inférieures ou égales à 5 mg/kg/poids corporel réel.

L'hydroxychloroquine (HCQ) « traitement d'appoint ou en prévention des rechutes des lupus systémiques ». L'HCQ doit être prescrite en prévention des rechutes à tous les patients lupiques (sauf contre-indication), la dose quotidienne en hydroxychloroquine généralement utilisée est de 400 mg/j si la fonction rénale est normale. Un examen ophtalmologique initial à la recherche d'une éventuelle rétinopathie dont l'existence peut contre-indiquer ce traitement.

1.1.2 Chloroquine

La chloroquine (CQ) a également le traitement préventif des rechutes de lupus systémique : une dose quotidienne en chloroquine inférieure à 5 mg/kg de poids idéal est en général suffisante. Les données sur le long terme sont cependant moins nombreuses qu'avec l'hydroxychloroquine. Aux doses inférieures à 4 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années du traitement.

1.1.3 Corticoïdes

La corticothérapie n'est pas indiquée en traitement de fond initial. En revanche, lorsqu'une corticothérapie a été instaurée à l'occasion d'une poussée, de faibles doses de corticoïdes (5 à 10mg/j de prednisone) peuvent être maintenues au long cours [11].

1.2 Traitement des atteintes spécifiques et atteintes d'organe

1.2.1 Traitement des manifestations dermatologiques

Selon EULAR 2019 pour la maladie cutanée : Il convient d'utiliser des agents topiques (glucocorticoïde, inhibiteurs de la calcineurine), des antipaludiques (HCQ, quinacrine) et/ou des glucocorticoïdes systémiques en première intention. La première mesure thérapeutique à mettre en œuvre dans le traitement du lupus cutané est la photoprotection, en évitant l'exposition solaire et au moyen de crèmes protectrices et de vêtements protecteurs contre les UV.

❖ **Lupus aigu** : aucun traitement spécifique autre que celui de la poussée de LES.

❖ **Lupus subaigu et discoïde** : en cas de lupus érythémateux subaigu, il convient de toujours chercher la possibilité d'un médicament inducteur et le supprimer [11].

1.1.2.3 Traitements locaux :

- **Corticoïdes locaux** : dans le lupus érythémateux discoïde .En cas de résistance aux corticoïdes locaux : traitement local à base de **tacrolimus 0,1 %**.

1.1.2.4 Traitement systémique de première intention :

- **Hydroxychloroquine (HCQ) et Chloroquine (CQ)**, ces 2 indications à utiliser en cas d'échec des traitements locaux : Aux doses de 5 mg/kg/j pour l'HCQ et de 4 mg/kg/j pour la CQ. Amélioration clinique nette dans plus de 80 % des cas. L'efficacité n'est pas jugée avant 3 mois de traitement.

1.1.2.5 Traitement de deuxième intention :

- **Thalidomide** : il est indiqué en 2ème ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine). Il est prescrit en traitement d'attaque à la dose initiale de 100-200 mg/j pendant 1 mois : Rémission des lésions dans plus de 70 % des cas, obtenue en moins de 3 mois mais risque de rechute à l'arrêt, baisse progressive de la dose d'entretien jusqu'à la dose la plus faible permettant d'éviter les rechutes (50 mg, 2 à 4 fois par semaine).Risque de thrombose

lié à l'administration de la thalidomide, accrue dans le LES par la présence fréquente des anticorps antiphospholipides. Du fait de cet effet prothrombotique du thalidomide, il est conseillé de l'associer systématiquement à 100 mg d'aspirine.

- **Méthotrexate** : méthotrexate à faible dose en cas de lupus cutané résistant aux antipaludéens.

1.1.2.6 Traitement de troisième intention :

- **Le Belimumab** : anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ , il est indiqué dans les formes cutanées de lupus systémique actives malgré un traitement par antipaludéens, corticoïdes et traitement de seconde intention (thalidomide ou méthotrexate). L'administration se fait par voie intraveineuse à la posologie de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines. L'arrêt du traitement par Belimumab doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement [11,13].

1.2.2 Traitement des manifestations ostéo-articulaires

1.2.2.1 Arthralgies et arthrites :

1.2.2.1.1 Traitement de première intention :

- **Les AINS et antalgiques** sont utiles lorsque les patients souffrent d'arthralgies peu intenses. Toutefois, l'utilisation des AINS en cas d'atteinte rénale, neurologique ou vasculaire est déconseillée.
- **L'hydroxychloroquine** est en général prescrite à la dose de 400 mg/jour. Son délai d'efficacité sur les signes articulaires est de 2 à 12 semaines.

1.2.2.1.2 Traitement de deuxième intention :

- **Le méthotrexate** à faible dose en association avec l'hydroxychloroquine, est prescrit en cas de polyarthrite lupique persistante ou récidivante, résistante à l'hydroxychloroquine. La dose habituelle est de 10 à 20 mg/semaine, jusqu'à 0,3 mg/kg/semaine, avec un délai d'efficacité sur les signes articulaires de 4 à 12 semaines. Il devra être associé à une supplémentation folique, avec la prise de 5 ou 10 mg d'acide folique le lendemain ou le surlendemain de la prise de méthotrexate.
- **Les infiltrations intra articulaires de corticoïdes** peuvent être proposées en cas d'arthrites chroniques, notamment des grosses articulations, ne répondant pas aux traitements médicamenteux.

1.2.2.1.3 Traitement de troisième intention :

- **Le Belimumab** : anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ .

1.2.2.2 Rhumatisme de Jaccoud

Le traitement est comparable à celui des atteintes articulaires non déformantes. Un contrôle optimal de l'atteinte articulaire pourrait freiner son évolution. Le port d'orthèse pourra être

proposé. La prise en charge chirurgicale est déconseillée, hormis la réalisation d'une arthrodeèse en cas de luxation majeure et de handicap fonctionnel.

1.2.2.3 Ostéonécrose aseptique

En dehors de l'utilisation la plus pertinente possible des corticoïdes, il n'y a pas de traitement préventif des ostéonécroses aseptiques. La mise en évidence d'une ostéonécrose symptomatique justifiera d'un avis chirurgical.

Prévention de l'ostéoporose cortico-induite : Une supplémentation vitamino-calcique est recommandée de même qu'une activité physique régulière. Si les patients présentent une déminéralisation osseuse et cumulent des facteurs de risque de fracture ostéoporotique, un traitement par bisphosphonate sera proposé [91].

1.2.3 Traitement de l'atteinte rénale

Selon EULAR 2019 pour la maladie rénale :

- Il convient d'utiliser du Mycophénolate ou du cyclophosphamide intraveineux (IV) à faible dose en traitement de première intention.
 - Il convient d'utiliser du cyclophosphamide à dose élevée pour les patients à haut risque d'insuffisance rénale.
 - Il convient d'envisager le rituximab ou le cyclophosphamide pour les cas réfractaires.
- Le traitement est dépendant du type histologique de la glomérulonéphrite lupique

1.2.3.1 Glomérulonéphrites lupiques de classe I et de classe II :

Aucun traitement spécifique n'a démontré son efficacité. Dans certaines circonstances, notamment en cas de syndrome néphrotique, on peut être amené à proposer une corticothérapie.

1.2.3.2 Glomérulonéphrites lupiques de classe III chronique ou IV chronique, sans activité (notées A 0%), sans classe V ajoutée :

Aucun traitement spécifique supplémentaire n'est nécessaire. Des soins liés à une éventuelle insuffisance rénale peuvent être requis. Le traitement de fond doit être poursuivi.

1.2.3.3 Glomérulonéphrites lupiques de classe III(A) ou IV(A) +/-C+/-V :

Ce sont les formes les plus sévères. Il faut obtenir la rémission de la glomérulonéphrite par un traitement d'induction ajouté au traitement de fond du lupus. Le traitement d'induction est relayé par un traitement d'entretien (donné en plus du traitement de fond) dont l'objectif est la prévention des rechutes.

1.2.3.3.1 Traitement d'induction :

Il est nécessairement l'association d'une corticothérapie et d'un immunosuppresseur.

- **Corticothérapie**

Il faut limiter les doses de stéroïdes pour éviter leurs effets indésirables à court et à long terme. La corticothérapie peut être initiée par voie intraveineuse (perfusion de 500 ou de 1000 mg de méthylprednisolone, 3 jours de suite, puis relayée par voie orale. Le corticoïde per os de référence est la prednisone, la posologie d'attaque est 0,5 mg/kg/j à 1 mg/kg/j de prednisone avec comme cible une décroissance à 6 mois à un palier de 5 à 10 mg/j. En cas de poids élevé, il est préférable de ne pas dépasser 80 mg/j comme posologie initiale de prednisone. Les mesures diététiques d'accompagnement des corticothérapies à forte dose doivent être suivies. Le sevrage éventuel doit prendre en compte le risque potentiel d'insuffisance surrénalienne

- **Immunosuppresseurs**

Deux agents peuvent être utilisés en plus de la corticothérapie :

- **Le cyclophosphamide** : Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

-Par voie IV 500 mg toutes les 2 semaines pendant 3 mois (6 injections) (schéma type EURO-LUPUS)

-Par voie IV de 0,5 à 0,8 g/m² de surface corporelle (à adapter selon le nadir leucocytaire, la fonction rénale et l'âge) toutes les 4 semaines pendant 6 mois (schéma type NIH court).

Le schéma EURO-LUPUS permet de limiter la dose cumulée de cyclophosphamide et doit être préféré en l'absence d'éléments de gravité pouvant justifier le schéma NIH. La forme orale du Cyclophosphamide n'est plus qu'exceptionnellement utilisée (formes réfractaires) du fait de sa toxicité (fortes doses cumulées).

- **Mycophénolate mofétil (MMF)**

La dose de MMF recommandée à atteindre est de 3 g/j en deux prises chez l'adulte, pendant 6 mois. La dose utilisée en pratique se situe le plus souvent entre 2 et 3 grammes/jour.

➤ **Formes résistantes**

Si la rémission n'est pas obtenue à 6 mois avec un des 2 immunosuppresseurs (CYC ou MMF), il est recommandé d'essayer d'autre immunosuppresseur. .

➤ **Formes réfractaires**

- **Le Rituximab** (375 mg/m² de surface corporelle à J1, J8, J15, J22, ou 1 g à J1 et J15) peut être utilisé en 3e intention au cours du traitement d'attaque. L'expérience tend à montrer son intérêt chez certains patients difficiles à traiter, en association aux stéroïdes et/ou aux immunosuppresseurs.

- **Le tacrolimus** (ou la ciclosporine) pourrait être proposé dans des cas difficiles, en association avec des stéroïdes +/- le MMF.

1.2.3.3.2 Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien est nécessaire pour les glomérulonéphrites lupiques prolifératives avec signes d'activité histologique (glomérulonéphrites de classe III ou IV A +/-C +/-V) dans le but de prévenir les rechutes. Le traitement d'entretien doit être maintenu 2 à 3 ans au minimum. On peut énoncer les règles suivantes : Le traitement d'entretien est nécessaire dès la fin du traitement d'induction. Il n'y a aujourd'hui plus d'indication pour le cyclophosphamide en traitement d'entretien.

- **Le MMF** est efficace, sa posologie doit être entre (500 mg et 1g) matin et soir (on débute le traitement d'entretien en atteignant progressivement 1 g matin et soir et l'on peut réduire ensuite annuellement, moins de 500 mg par prise étant probablement futile). Le MMF est incompatible avec la grossesse.
- **L'azathioprine** est efficace, il est initié à 2mg/kg/j en une prise, et peut être réduit annuellement et progressivement à 1mg/kg/j. Il est compatible avec la grossesse.
- **Le rituximab** n'a pour l'instant pas été validé en entretien.

1.2.3.4 Glomérulonéphrites lupiques de classe V pure, ou de classe IIIC+V ou de classe IVC+V

➤ Indications thérapeutiques

Il ne faut traiter que les formes cliniques à risque de développer des complications, soit uniquement en cas de : syndrome néphrotique, ou protéinurie $\geq 2\text{g}/24$ heures ($\geq 2\text{g/g}$ de créatininurie), et/ou progression d'une insuffisance rénale sans autre cause que la glomérulonéphrite classe V pure.

Les classes V pures (ou IIIC+V ou IVC+V) sans ces facteurs de risque ne nécessitent pas de traitement spécifique, mais une surveillance régulière pour le dépistage de transformation de classe ou d'aggravation.

➤ Traitements proposés :

Il s'agit d'un traitement **associant stéroïdes et immunosuppresseurs**. Les stéroïdes seuls sont inefficients. Plusieurs possibilités existent :

- **Prednisone initiée à 0,5 mg/kg/j** puis décroissance (même schéma que pour les IIIA ou IVA) + **Cyclophosphamide IV** (500mg à 1g/m² de surface corporelle tous les 2 mois pendant 12 mois soient 6 injections).
- **Prednisone (idem) + Ciclosporine** (5 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes, espacées de 12 heures, posologie ajustée pour un résiduel entre 75 et 125 $\mu\text{g/L}$ pendant 11 mois).
- **Prednisone (idem) + Azathioprine** (2 mg/kg/j en une prise orale, pendant 12 mois).
- **Prednisone (idem) + MMF** (2 à 3 g/j en 2 prises orales pendant 6 mois).

1.2.3.5 Glomérulonéphrites lupiques de classe VI

Aucun traitement supplémentaire spécifique du lupus n'est nécessaire. Le traitement de la maladie rénale chronique doit être institué ou pour suivi [11,91].

1.2.4 Des atteintes neuropsychiatriques

Selon EULAR 2019 : Il convient d'utiliser des GC/immunosuppresseurs pour les troubles neuropsychiatriques liés au LES.

1.2.4.1 Traitement des atteintes neurologiques

- **Les atteintes cérébrales focales** résultent d'un mécanisme ischémique artériel lorsqu'elles s'inscrivent dans le cadre d'un SAPL associé. L'attitude thérapeutique dans cette situation (atteinte artérielle encéphalique) reste discutée, pour certains, elles justifient **une anticoagulation** visant un INR compris entre 2 et 3, voire entre 3 et 3,5. Un traitement par **antiagrégants seuls ou associé aux AVK** est proposé par certains.
- **Les atteintes cérébrales diffuses sévères** (syndrome confusionnel aigu) sont habituellement traitées par **corticothérapie à forte dose** (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour), souvent initiée par perfusions de 500 mg à 1000 mg de méthylprednisolone, associée à des perfusions mensuelles de **cyclophosphamide**.
- **Dans les formes neurologiques réfractaires, des échanges plasmatiques** ou du **Rituximab** peuvent être envisagées.

1.2.4.2 Traitement des atteintes psychiatriques

Leur traitement ne présente pas de particularité (**psychotropes et/ou psychothérapie** si besoin).

- Dans les formes particulières comme **les syndromes catatoniques, les échanges plasmatiques** associés aux autres traitements ont une certaine efficacité.
- Dans les manifestations **psychiatriques induites par les corticoïdes**, la simple diminution des doses, lorsqu'elle est possible, suffit à faire disparaître ces symptômes dans plus de 90% des cas [11,91].

1.2.5 Traitement des atteintes cardiovasculaires

1.2.5.1 Péricardite

- Le plus souvent **corticothérapie à doses modérées**, 0,5 mg/kg/jour, parfois initiée dans les formes sévères par des bolus de méthylprednisolone.
- **Un traitement par AINS** est possible lorsque l'épanchement péricardique est peu important et pauci symptomatique, L'adjonction d'un traitement par colchicine est souhaitable.

1.2.5.2 Myocardite

- **Corticothérapie, à forte dose** par de la prednisone 1 mg/kg/jour, Parfois **associée à des immunosuppresseurs**, le plus souvent cyclophosphamide ou azathioprine ;
- **Traitement symptomatique** associé : régime sans sel, diurétiques, digitaliques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants lorsque les patients sont stabilisés. Une anticoagulation est nécessaire [11, 91,92].

1.2.5.3 Atteintes valvulaires

- **Antibiothérapie prophylactique** recommandée avant tout soin dentaire, tout acte portant sur les voies aériennes supérieures ou toute procédure chirurgicale dès lors qu'il existe une atteinte valvulaire significative cliniquement ou à l'échocardiographie [11].

1.2.6 Traitement des atteintes pleuropulmonaires

1.2.6.1 Atteinte pleurale

En cas d'atteinte symptomatique, le traitement repose sur **la corticothérapie (prednisone 0,5 mg/kg/j)**. La pleurésie est généralement très corticosensible si bien que le recours à d'autres traitements est rare.

1.2.6.2 Hypertension Artérielle Pulmonaire

Après avoir éliminé une cause post-capillaire et une cause thrombo-embolique, le traitement conventionnel est identique à celui des autres HTAP. L'anticoagulation est indispensable en cas de SAPL associé.

➤ **Les recommandations se font en fonction de la gravité de l'HTAP :**

1.2.6.2.1 Patients présentant une dyspnée NYHA I/II :

Corticoïdes 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 4 semaines puis à dose dégressive, associés à **6 bolus intraveineux de cyclophosphamide (500 à 600 mg/m²)** ; traitements **vasodilatateurs spécifiques** de l'HTAP en cas de non réponse ; traitement d'entretien par **prednisone à dose dégressive** associée au **Mycophénolate mofétil** ou à **l'azathioprine**.

1.2.6.2.2 Patients présentant une dyspnée NYHA de stade III ou IV :

Association d'emblée du **traitement immunosuppresseur (corticoïdes + cyclophosphamide)** et des **traitements vasodilatateurs** spécifiques de l'HTAP.

1.2.6.3 Pneumonie lupique aiguë

L'instauration d'un traitement adapté en moins de 48 heures améliore le pronostic.

- Le traitement repose avant tout sur **la corticothérapie à forte dose**, initialement par bolus de méthylprednisolone après avoir formellement éliminé une cause infectieuse.
- Un traitement **immunosuppresseur** est parfois nécessaire.
- **Une antibiothérapie systématique** est recommandée.

1.2.6.4 Pneumonie organisée

Elle est remarquablement sensible à la corticothérapie

1.2.6.5 Pneumopathies interstitielles chroniques

- Les PID infra cliniques ne doivent pas être traitées.
- En cas de PID symptomatique, **la corticothérapie orale à forte dose** est en règle efficace. Ainsi, le recours à d'autres molécules doit être réservé aux formes graves ou de résistance à la corticothérapie ou à visée d'épargne cortisonique : **cyclophosphamide ou Mycophénolate mofétil** associés à la corticothérapie.
- **Le Rituximab** peut être proposé en deuxième ligne en connaissant le risque (rare) d'induction de PID.
- Le traitement d'entretien fera appel à **l'azathioprine ou au Mycophénolate mofétil**.

1.2.6.6 Syndrome des poumons rétractés

- **La corticothérapie orale à dose modérée** (0,5 mg/kg/j) associée à une **kinésithérapie respiratoire** est habituellement proposée.
- En cas d'échec des corticoïdes, des traitements **immunosuppresseurs tels le Mycophénolate mofétil, l'azathioprine, le méthotrexate** voire **le cyclophosphamide**, ont été utilisés, Ils sont à réserver aux formes graves [11].

1.2.7 Traitement des atteintes hématologique

1.2.7.1 Thrombopénie périphérique

- Si **thrombopénie profonde et/ou symptomatique** : **prednisone à la dose de 1 mg/kg/j** éventuellement précédée de bolus intraveineux de méthylprednisolone (sans dépasser 15 mg/kg par bolus) sur 1 à 3 jours en cas de syndrome hémorragique cutanéomuqueux marqué. la corticothérapie est habituellement stoppée après 3 semaines de traitement.
- Dans **les formes les plus sévères, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)** peuvent être proposées à la dose de 1 g/kg/j à renouveler à J2 ou J3 en fonction de l'évolution du syndrome hémorragique soit une dose totale maximale de 2 g/kg.
- Lorsque la thrombopénie reste profonde et symptomatique et en l'absence d'atteintes extra-hématologiques justifiant **un traitement immunosuppresseur, le rituximab** est une alternative possible.
- Dans **les cas les plus réfractaires**, le recours à **la splénectomie** ou à l'utilisation d'un **agoniste du récepteur de la TPO** peut se discuter au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque individuel.

1.2.7.2 Anémie hémolytique auto-immune

- Le traitement repose sur **les corticoïdes** administrés initialement à forte dose (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/j) avec ensuite une décroissance progressive sur plusieurs mois.
- En cas de corticorésistance primaire ou de corticodépendance de haut niveau peuvent être proposés : **Immunosuppresseurs (MMF, azathioprine), le rituximab, la splénectomie**

1.2.7.3 Neutropénie

- En l'absence de complications infectieuses, elle ne nécessite pas de traitement.
- Le patient devra être averti de la nécessité de consulter immédiatement en cas de fièvre et devra être en possession **d'une antibiothérapie probabiliste** (par exemple, association amoxicilline-acide clavulanique et quinolone) à prendre en cas de fièvre si la neutropénie est profonde (< 0,5 Giga/L) [11.91].

1.2.8 Traitement des atteintes hépato-digestives

1.2.8.1 Ascite

- Elle est rarement traitée en tant que telle.
- La sérite péritonéale lupique est corticosensible et nécessite exceptionnellement un traitement immunosuppresseur (azathioprine, cyclophosphamide).

1.2.8.2 Entérite lupique

- Corticothérapie souvent initiée par des bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse, 500 à 1000 mg/j pendant les 3 premiers jours, relayée par prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j [11].

2. Traitements non pharmacologiques

2.1 Rééducation associée au port d'orthèses et ergothérapie

Une rééducation associée au port d'orthèses et une prise en charge ergothérapique peuvent se discuter en cas de rhumatisme de Jaccoud. En cas de déformation importante, une chirurgie de correction.

2.2 Ponction du liquide péricardique

La ponction du liquide péricardique n'est en pratique nécessaire qu'en cas de tamponnade ou si un processus septique surajouté est craint. Dans les formes chroniques constrictives, résistantes au traitement corticoïde, la résection du sac péricardique peut être nécessaire.

2.3 Splénectomie

- Dans le PTI, en cas d'échec ou de rechute après les traitements de première ligne.
- Dans les AHAI, en cas de corticorésistance ou de corticodépendance de haut niveau [11].

3. Mesures préventives

Les mesures préventives reposent sur l'éviction des facteurs déclenchants : exposition solaire (écran total, protection vestimentaire), contraception.

- En cas de contraception, il faut proposer un progestatif ou de l'Androcur, et éviter les œstrogènes.
- Une prévention de l'athéromateuse est justifiée en identifiant et en éliminant les facteurs de risque associés : cholestérol, tabac, diabète, hypertension. . L'arrêt du tabac est indispensable.
- Une prévention des complications de la corticothérapie, en particulier de l'ostéoporose cortisonique, est nécessaire. L'identification des facteurs de risque d'ostéoporose et la réalisation d'une ostéodensitométrie doivent être systématiques. L'indication d'un traitement par bisphosphonate (alendronate ou risedronate) doit être large.
- En cas d'utilisation de cyclophosphamide (Endoxan), il faut être conscient du risque néoplasique secondaire en cas de forte dose cumulée (au-delà de 40 g au total), du risque de toxicité uroépithéliale justifiant l'injection concomitante d'un protecteur (Urometixan) et surtout du risque de stérilité [11].

III. Traitement du syndrome de gougeront sjögren

Les traitements du SGS ont fait l'objet d'une revue récente. Avant d'aborder le traitement des complications et les espoirs concernant les traitements de fond, nous essaierons, en étant le plus pratique possible, de faire le point sur les traitements de la triade de symptômes présents à la fois dans les SGS auto-immuns et dans certains syndromes secs isolés, à savoir la sécheresse, les douleurs diffuses et l'asthénie. Ces symptômes sont très désagréables, permanents et compromettent la qualité de vie des malades [24].

1. Les traitements symptomatiques du syndrome sec

- **La bromhexine et l'anetholtrithione** sont souvent utilisées pour augmenter la sécrétion salivaire mais n'ont jamais fait la preuve d'une efficacité dans des études randomisées contre placebo.

- Les seuls médicaments ayant fait la preuve d'une efficacité sur la production de salive, et dans une moindre mesure sur la production de larmes, sont les **médicaments agonistes des récepteurs muscariniques** (à action cholinergique). Les principaux médicaments agonistes des récepteurs muscariniques sont :

- **Le chlorhydrate de pilocarpine**, la dose conseillée est de une gélule à 5 mg 4 fois par jour, le principal effet secondaire est la survenue de sueurs présentes chez environ la moitié des patients.

- **La cévimeline** est un autre agoniste cholinergique qui semble plus spécifique du récepteur M3 salivaire et qui a fait la preuve de son efficacité dans une étude randomisée contre placebo aux Etats-Unis. Il est commercialisé aux USA sous le nom de EVOXAC à la posologie de 1 cp à 30 mg 3 fois par jour.

- **Les larmes artificielles et les gels lacrymaux :**

Les larmes artificielles peuvent être utilisées sans restriction en fonction de la gêne. Il faut utiliser les larmes sans conservateur et s'assurer du remboursement par la Sécurité Sociale.

Les gels à base de carbomère peuvent avoir une action un peu plus prolongée que les larmes mais entraînent un brouillage de la vision pendant les premières minutes.

- **L'occlusion des canaux lacrymaux inférieurs** qui a pour but de préserver ce qui reste de film lacrymal peut être efficace. Elle est effectuée soit par la mise en place de bouchons siliconés ou en collagène, soit par cautérisation.

- **La ciclosporine en collyre à 0,05 %** a montré récemment une efficacité sur le syndrome sec oculaire dans une étude randomisée contre placebo. Elle est disponible aux USA mais pas en Europe.

Enfin, il ne faut pas oublier les petits moyens : la mastication de chewing-gum sans sucre et des substituts salivaires qui peuvent améliorer certains malades [24].

2. Les traitements symptomatiques des douleurs

- **Les antalgiques simples** doivent être utilisés en privilégiant le paracétamol qui n'a pas d'effet asséchant.
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont quelquefois efficaces.
- **La corticothérapie à petites doses** : 10 à 15 mg peut avoir une efficacité.
- **Les benzodiazépines comme le clonazepam**, ou **les antidépresseurs tricycliques** comme l'amitriptyline à petite dose : 15 à 20 mg par jour pour ne pas aggraver le syndrome sec, peuvent être utiles sur les douleurs neurologiques et sur les troubles psychologiques associés [24,25].

3. Les traitements de fond actuels

Au jour d'aujourd'hui aucun traitement de fond n'a fait la preuve de son efficacité pour diminuer la sévérité des signes cliniques de la maladie. Cependant **l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL)** est souvent utilisé.

- **Le PLAQUENIL** (à la dose max de 6,5 mg/kg/jour) doit être proposé en cas de purpura vasculaire associé à une hypergammaglobulinémie et il peut être donné en cas de polyarthrite ou de polyarthralgies invalidantes. Par contre, ce médicament n'a pas d'effet sur le syndrome sec.
- **Le METHOTREXATE** : 10 à 15 mg par semaine. En pratique quotidienne, le METHOTREXATE pourrait être proposé devant une polyarthrite vraie (et non des polyarthralgies) invalidante et après échec du PLAQUENIL.
- **L'azathioprine** est parfois utilisé en cas de complications viscérales même si aucune étude ne documente son efficacité.
- **Les anti-TNF** : ni l'étanercept, ni l'infliximab n'ont montré d'effet significatif sur les symptômes de sécheresse.
- Les espoirs suscités par **l'inhibition du lymphocyte B** : Compte tenu de l'importance des lymphocytes B dans la physiopathologie de la maladie, une approche thérapeutique inhibant les lymphocytes B est très alléchante.

Trois études ouvertes utilisant le rituximab chez une vingtaine de malades. Les critères d'inclusion dans ces trois études étaient différents mais on voit que **le rituximab** pourrait avoir un intérêt dans les complications systémiques de la maladie et peut être sur le syndrome sec à condition de traiter des formes récentes. Deux études contrôlées avec respectivement 17 et 30 patients confirment l'intérêt potentiel du rituximab sur la fatigue et aussi sur la sécheresse dans les formes récentes. **Les traitements anti BAFF** (anticorps monoclonal ou récepteur soluble) paraissent également très prometteurs dans cette pathologie [24, 25,93].

4. Le traitement des complications

Nous aborderons ici le traitement des principales complications.

4.1 La pneumonie interstitielle lymphoïde : doit être traitée par **corticoïdes** : **0,5 à 1 mg/kg/jour**. En cas de corticodépendance l'**azathioprine (IMUREL)** peut être proposé.

4.2 Les mononeuropathies multiples : nécessitent souvent une **corticothérapie initiale entre 0,5 et 1 mg/kg/jour** selon la gravité du tableau. En cas de corticodépendance, l'**azathioprine** ou le **cyclophosphamide** peut être utilisé.

4.3 La névralgie du trijumeau isolée : qui est la plus fréquente des neuropathies, nécessite soit un **traitement antalgique** isolé, par exemple clonazepam, soit quand elle est plus invalidante une **corticothérapie à dose plus faible** : 0,25 à 0,5 mg/kg.

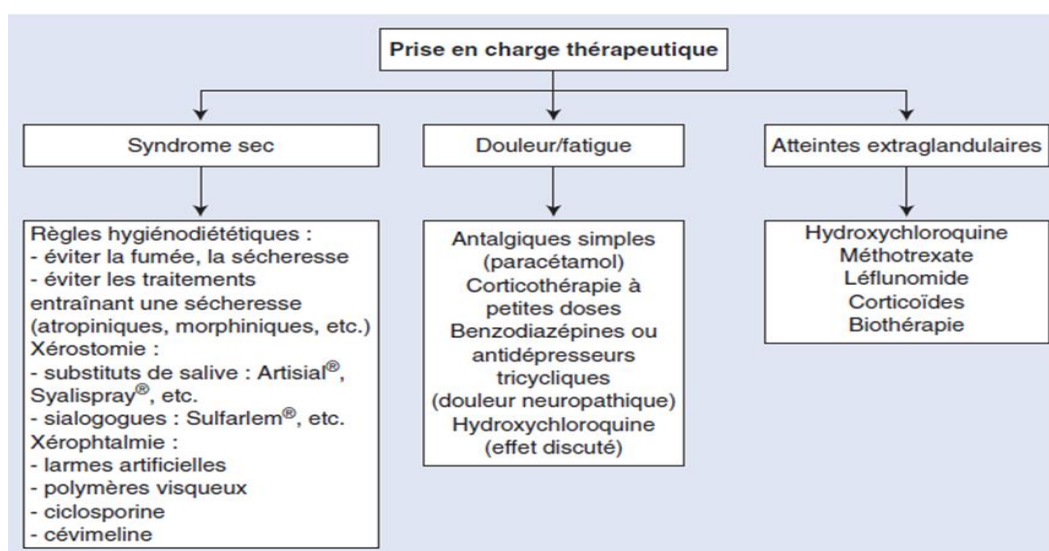
4.4 Les neuropathies périphériques sensibles et sensitomotrices (sans déficit moteur clinique) ne nécessite qu'un traitement symptomatique (LAROXYL, RIVOTRIL). Les corticoïdes sont souvent peu efficaces.

4.5 Les vascularites du système nerveux central (rares) relèvent des corticoïdes ou de l'association corticoïdes – cyclophosphamide ou azathioprine.

4.6 La néphropathie interstitielle lymphoïde : quand elle retentit sur la fonction rénale, doit être traitée par corticoïdes : 1 mg/g/jour associée ou non à un traitement immunosuppresseur dans les formes corticodépendantes.

4.7 Les poussées d'hypertrophie parotidienne : quelque fois douloureuses peuvent être traitées par une corticothérapie entre 0,25 et 0,5 mg/kg/jour, en cure courte de 10 à 15 jours. Chez les patients ayant une importante Parotidomégalie, même quand le diagnostic de lymphome a été exclu par l'imagerie et/ou la biopsie, un traitement par Imurel ou exceptionnellement chlorambucil peut être indiqué pendant une période de quelques mois.

4.8 Les lymphomes sont traités classiquement selon une chimiothérapie adaptée au grade de malignité ou par radiothérapie seule en cas de localisation unique. Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, paraît être utile dans cette situation [28, 94,95].



IV. Traitement de sclérodémie systémique

Le traitement a pour objectif :

- De limiter ou d'arrêter la progression de la maladie ;
- De réduire ses séquelles ;
- D'améliorer la qualité de vie des patients par une prise en charge du handicap et de la perte de fonction.
- Le traitement des atteintes viscérales est l'objectif essentiel. Il est fonction du type et de la sévérité des atteintes viscérales [34].

1. Traitement du phénomène de Raynaud

Aucun traitement ne permet de le faire disparaître. Le traitement a pour but de réduire le nombre de crises, d'améliorer la qualité de vie et de prévenir la survenue de troubles trophiques digitaux. Deux types de traitements peuvent être proposés : **non pharmacologiques et pharmacologiques.**

1.1 Mesures non pharmacologiques : on recommande chez tous les patients :

- La protection vis à vis du froid : éviction quand cela est possible, port de gants, utilisation de vêtements "thermiques"
- La protection vis à vis des microtraumatismes.
- Arrêt du tabac qui multiplie par 3 le risque de troubles trophiques digitaux ;
- Éviter les médicaments vaso-constricteurs

1.2 Traitements pharmacologiques

- **Inhibiteurs calciques** Ils constituent le traitement de première intention (nifédipine, diltiazem, nicardipine, nimodipine, amlodipine, felodipine).
- **Analogue de la prostacycline** : L'Iloprost administré par voie intraveineuse à la dose d'une ampoule (0,05 mg) par jour pendant 5 jours.
- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5** : sildénafil, tadalafil, vardenafil
- **Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine** : Le losartan à la dose de 50 mg/j peut être proposé en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques.
- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine** : Le captopril et l'énalapril (20mg/j) peuvent être proposés en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques ou en cas d'HTAP associée.
- **Un anti sérotoninergique** : La fluoxétine à 20m/j est citée dans les recommandations EULAR 2017 comme une alternative en cas d'échec ou d'intolérances aux vasodilatateurs sur la base d'un essai randomisé de faible effectif montrant une supériorité par rapport à la nifédipine [96].

2. Traitement des ulcères digitaux

2.1 Traitement local

Le but du traitement local est d'obtenir la cicatrisation et de traiter les surinfections. Il concerne autant les ulcérations traumatiques qu'ischémiques.

➤ **Les principes du traitement sont les suivants :**

- Détersion mécanique d'une hyperkératose recouvrant une ulcération, d'un fond nécrotique ou fibrineux après anesthésie locale.
- Nettoyage des plaies au sérum physiologique ou à l'eau et au savon.
- Pansements occlusifs : hydrogels en cas de plaie sèche, fibrineuse ou nécrotique pour favoriser la détersion, pansements aux hydrocolloïdes, hydrocellulaires, hydrofibres, à l'acide hyaluronique, tulle neutre vaseliné ou paraffiné, en phase de bourgeonnement .

2.2 Traitement médicamenteux de l'ulcération digitale active d'origine ischémique

- **Les inhibiteurs calciques**
- **Les analogues de la prostacycline** Dans la majorité des cas, le traitement médicamenteux repose sur les analogues de la prostacycline par voie intraveineuse (Iloprost) même si le niveau de preuve scientifique de l'efficacité curative du médicament est faible.
- **Antagoniste des récepteurs de l'endothéline** : bosentan Cette molécule a montré un bénéfice dans la prévention de la récurrence d'ulcères digitaux chez les patients les plus sévères à risque d'ulcérations digitales multiples.
- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5** : Le sildénafil peut être essayé ponctuellement en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à l'iloprost.

2.3 Traitement chirurgical

- **Amputation** : Il est nécessaire d'éviter au maximum le recours à la chirurgie d'amputation. Il faut laisser évoluer spontanément la zone de nécrose jusqu'à l'auto-élimination. Une amputation limitée est parfois indispensable en cas de gangrène humide ou d'ostéite résistant au traitement médical.
- **Une réduction chirurgicale du volume d'une calcification** : Cette intervention peut être proposée en cas d'ulcérations persistantes et douloureuses en regard d'une volumineuse calcinose.
- **Une détersion-greffe de peau totale** : Elle peut être proposée en cas d'ulcérations digitales persistantes, ne répondant pas aux traitements locaux conservateurs appropriés [34,96].

3. Traitement de la sclérose cutanée

- **L'utilisation de faibles doses de prednisone** (≤ 15 mg/j) dans les ScS cutanées œdémateuses ne fait pas l'objet de consensus. L'utilisation de corticoïdes à faibles doses dans cette indication nécessite une bonne évaluation du rapport bénéfices/risques avec notamment le risque de précipiter une crise rénale sclérodermique même si habituellement ce risque est rapporté pour des posologies > 15 mg/jour.
- **Méthotrexate** : la dose recommandée ne doit pas dépasser 0,3 mg/kg par semaine par voie orale ou par voie sous-cutanée. Il n'y a pas de durée de traitement établi mais en cas d'amélioration clinique, une durée de traitement d'au moins 2 ans est recommandée.
- **Cyclophosphamide** : L'utilisation du cyclophosphamide était associée à une diminution de 3,6 points du score de Rodnan à 12 mois d'évaluation. Cet effet disparaissait 1 an après l'arrêt du cyclophosphamide.
- **Mycophénolate mofétil** : l'utilisation de MMF était associée à une diminution de 4,9 points de score de Rodnan modifié vs 5,3 pour le cyclophosphamide à 24 mois. Les résultats n'étaient significatifs que dans les formes diffuses de ScS.
- Dans les formes cutanées sévères d'emblée, **le cyclophosphamide, le MMF ou l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques** sont à considérer d'emblée [30,96].

4. Traitement des atteintes de l'appareil locomoteur

4.1 Les arthralgies et arthrites peuvent être traitées par antalgiques et par anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- **Les corticoïdes** sont couramment proposés par voie orale à une dose initiale d'équivalent prednisone ne dépassant pas 10 à 15 mg/jour puis à une dose plus faible au long cours, inférieure à 10 mg/jour.
- **Les infiltrations de corticoïdes** peuvent être proposées en cas d'atteinte articulaire ou ténosynoviale, ainsi qu'en cas de syndrome du canal carpien.

4.2 Les ténosynovites peuvent bénéficier des mêmes traitements que les atteintes articulaires.

- **Le méthotrexate** : il est souvent proposé en cas d'atteinte polyarticulaire à composante inflammatoire, par analogie avec la polyarthrite rhumatoïde, notamment dans les formes cutanées diffuses précoces. Il est également utilisé dans les formes érosives.
- L'utilisation **d'une biothérapie** ne recommande qu'en cas d'efficacité insuffisante de la combinaison méthotrexate associé à une corticocorticothérapie [30,34].

4.3 Atteintes musculaires

- Les atteintes musculaires inflammatoires authentifiées en imagerie et idéalement histologiquement justifient parfois le recours **à une corticothérapie à doses élevées**. Une telle

décision ne sera prise qu'en cas d'atteinte symptomatique et en cas d'infiltrats inflammatoires présents sur la biopsie musculaire.

- Le risque de CRS, surtout chez les patients ayant une ScS cutanée diffuse récente, mène dans ce cas à prescrire des **corticoïdes à posologie ne dépassant pas 0,5 mg/kg/jour** en combinaison au **méthotrexate** et éventuellement avec **des Ig IV à la dose de 2 g/kg en cure mensuelle** si la fonction rénale le permet [34].

4.4 Calcinoses

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans cette complication.

- **La colchicine** est souvent proposée en cas de poussée inflammatoire.
- Dans certaines situations, **une exérèse chirurgicale des dépôts calciques** peut être proposée afin de favoriser la cicatrisation et éviter les surinfections après s'être assuré que l'état vasculaire périphérique le permette [34].

4.5 Atteintes osseuses

- **Les mesures hygiéno-diététiques** préventives de l'ostéoporose sont indispensables, un apport calcique ainsi que la correction d'une carence en vitamine 25-OH-D3 doivent être systématiquement recherchés et corrigés.
- Les médicaments spécifiques (anti-résorbeurs ou anaboliques) sont à discuter en cas d'ostéoporose avérée. Le dénosumab en sous-cutané tous les 6 mois est à discuter en cas d'ostéoporose avérée à risque élevé de fracture [30].

5. Atteinte pulmonaire

5.1 Traitement de la pneumopathie infiltrante diffuse

5.1.1 Traitements symptomatiques

- Arrêt total et définitif du tabac en évitant le tabagisme passif ;
- Vaccinations : il est recommandé de faire réaliser la vaccination antigrippale annuelle et de réaliser la vaccination anti-pneumococcique chez tous les patients ayant une PID confirmée. La vaccination anti-Haemophilus influenzae. Elle est recommandée en revanche s'il y a une hyposplénie ou une splénectomie ;
- Oxygénothérapie : on recommande l'oxygénothérapie de longue durée en cas d'insuffisance respiratoire grave définie par une $PaO_2 \leq 55$ mmHg ou s'il y a une PaO_2 entre 55 et 60 mmHg avec au moins un des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'hypertension pulmonaire, signes d'insuffisance cardiaque droite .
- Rééducation et réadaptation respiratoire : doit être discuté, chez les patients présentant une dyspnée à l'effort .

5.1.2 Traitements de fond

- L'utilisation du **cyclophosphamide par voie IV** avec schéma d'administration toutes les quatre semaines est celui habituellement utilisé au cours des PID des connectivites. La posologie est de 0,7 g/m² ou de 0,5 g/m² chez les patients de plus de 65 ans ou ayant un DFG < 30ml/min/m², à raison d'une cure tous les 28 jours pendant 12 mois. La dose de cyclophosphamide est plafonnée à 1200 mg/injection. La durée totale d'un an de traitement est justifiée par le fait qu'après un traitement de 6 mois par cyclophosphamide IV relayé **par azathioprine per os pendant 18 mois**, certains patients initialement répondeurs s'aggravaient secondairement. Chez les patients en échec du cyclophosphamide ou de nouveau évolutifs sous traitement d'entretien par azathioprine, **le MMF** peut être proposé bien qu'il n'ait pas montré de supériorité.
- **Le MMF** à la dose de 1500 mg, 2 fois par jour pendant 2 ans a montré une non-infériorité dans une étude versus cyclophosphamide par voie orale et peut être une alternative en traitement de première ligne notamment pour les formes de PID de moins bon pronostic.
- **Les corticoïdes à faibles doses** sont recommandés par certains experts en association avec le cyclophosphamide ou le MMF. Compte tenu des risques de survenue d'une crise rénale chez les patients sclérodermiques, nous recommandons l'utilisation des corticoïdes à des doses 15mg/jour de prednisone orale.
- **Transplantation pulmonaire** : dans les formes de PID avec insuffisance respiratoire sévère malgré les traitements précédemment cités, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, une transplantation pulmonaire peut être envisagée [34.96].

5.2 Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Les recommandations de prise en charge des patients atteints d'HTAP associée à la ScS sont basées sur celles de l'HTAP idiopathique.

5.2.1 Traitements non spécifiques

- **Traitement anticoagulant et diurétique** : n'ont pas démontré de bénéfice du traitement anticoagulant en termes de survie dans l'HTAP associée à la ScS. Il serait même plutôt délétère du fait de l'augmentation du risque d'hémorragie digestive chez les patients ayant des téléangiectasies gastro-intestinales. d'où leur utilisation est ne recommander pas dans cette indication en dehors de situations particulières comme la présence d'un cathéter ou l'existence d'un authentique syndrome des antiphospholipides associé.
- Il est pour le moment conseillé d'utiliser des **antivitamines K** plutôt que des anticoagulants oraux directs.
- **Le traitement diurétique associé au régime sans sel** doit être adjoint aux traitements spécifiques s'il existe des signes de surcharge cardiaque droite.

- **Oxygénothérapie** : elle est prescrite le plus souvent lorsqu'il existe une hypoxémie importante ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), à visée principalement symptomatique.

- **Vaccination antigrippale et antipneumococcique.**

5.2.2 Traitements spécifiques

- **Inhibiteurs calciques** : il n'y a pas d'indication des inhibiteurs calciques dans le traitement de l'HTAP associée à la ScS car les patients sont le plus souvent non réactifs en aigo à l'inhalation de monoxyde d'azote. Comme de nombreux patients sont traités par inhibiteurs calciques pour leur phénomène de Raynaud ou les troubles ischémiques digitaux, ceux-ci peuvent être maintenus en cas d'HTAP à condition qu'ils soient utilisés à faible posologie et à condition de choisir un inhibiteur calcique non bradycardisant qui pourrait aggraver la symptomatologie fonctionnelle (donc amlodipine ou nifédipine plutôt que diltiazem ou vérapamil).

- **Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :**

- **Le bosentan** est un antagoniste mixte des récepteurs ETA et ETB, actif par voie orale, bosentan est débuté à la dose de 62,5 mg matin et soir pendant 4 semaines, puis est augmenté à la dose de 125 mg matin et soir selon la tolérance hépatique (bilan hépatique mensuel obligatoire et surveillance régulière de l'hémoglobine). Le bénéfice apporté par ailleurs par le bosentan sur la prévention secondaire des ulcérations digitales peut amener à conseiller l'utilisation du bosentan en 1ère intention en cas d'HTAP associée à la ScS si le patient a une maladie ulcéreuse digitale sévère.

- **L'ambrisentan** est un antagoniste des récepteurs ETA, actif par voie orale associée à une connectivite. La posologie est de 5 mg une fois par jour et peut être augmentée à 10 mg par jour. Une surveillance mensuelle du bilan hépatique est recommandée mais non obligatoire. Il est également recommandé un contrôle à 1 et 3 mois de la NFS.

- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 :**

- **Le sildénafil et le tadalafil** sont approuvés dans le traitement de l'HTAP idiopathique, familiale ou associée à la ScS avec dyspnée de classes fonctionnelles II ou III de la NYHA. La posologie employée est de 20 mg trois fois par jour pour le sildénafil et de 2 x 20 mg en une prise pour le tadalafil. Il n'y a aucune surveillance biologique spécifique pour ces traitements.

5.2.3 Chirurgicaux

- **Transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire** : il s'agit de l'ultime recours en cas d'HTAP sévère, insuffisamment améliorée par un traitement médical

- **Atrioseptostomie** : c'est une alternative thérapeutique qui peut être utile au cours des HTAP sévères, en particulier chez les patients sur liste de transplantation pulmonaire et dont l'état de santé continue de se dégrader malgré un traitement médical maximal [34,30].

6. Traitement des atteintes cardiaques

L'atteinte cardiaque est un élément de mauvais pronostic et sa prise en charge repose sur sa détection et sa prise en charge adéquate.

6.1 Péricardite

- En cas de péricardite symptomatique, un traitement **par AINS** (prudence en cas d'atteinte digestive haute), **colchicine** peut être proposé en première intention.
- Les exceptionnelles tamponnades peuvent justifier de **fortes doses de corticoïdes** en association à un **drainage péricardique**.

6.2 Atteinte myocardique

- Un traitement **inhibiteur calcique** peut être proposé qui permettra d'améliorer la perfusion et la réserve coronaire.
- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC)** peuvent les remplacer en cas d'intolérance ou être ajoutés notamment lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire patente.
- Dans les formes évoluées (fraction d'éjection du ventricule gauche $\leq 35\%$), il faudra discuter l'intérêt **du défibrillateur**.
- Pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, la thérapeutique est symptomatique, basée essentiellement sur **les diurétiques** [34,96].

7. Traitement de la crise rénale sclérodermique

7.1 Traitement préventif

- Un traitement par prednisone à une dose > 15 mg/j dans les trois mois précédents semble favoriser la survenue d'une CRS, dans ce contexte, la prescription de corticoïdes doit toujours faire l'objet d'un avis spécialisé.
- Les patients à risque devront recevoir une éducation thérapeutique et effectuer une surveillance régulière de la pression artérielle par une auto-mesure de la pression artérielle.

7.2 Traitement curatif

L'enjeu principal est le contrôle précoce de la pression artérielle avec un objectif $\leq 130-120$ mmHg pour la pression artérielle systolique et $< 80-70$ mmHg pour la pression artérielle diastolique dans les 72h suivant l'instauration du traitement.

7.2.1 Traitement antihypertenseur

- **IEC** : seule classe thérapeutique à avoir démontré une efficacité et à avoir modifié le pronostic de la CRS. L'augmentation classique de la créatininémie sous IEC (baisse de la pression de perfusion rénale) ne doit pas faire diminuer leur posologie.

- **La nicardipine** ou **l'urapidil**, peuvent être utilisés précocement si la pression artérielle n'est pas contrôlée par les IEC seuls ou d'emblée en cas « d'HTA maligne » afin de titrer la posologie et de permettre une baisse contrôlée de la pression artérielle en préservant la circulation cérébrale.
- **Un remplissage vasculaire** doit être envisagé chez les patients ne présentant pas d'insuffisance cardiaque mais ayant un tableau d'HTA maligne et des signes d'hémoconcentration.
- **Épuration extra-rénale** : le recours à l'épuration extra rénale doit être envisagé précocement si la fonction rénale se dégrade rapidement.

7.2.2 Traitement des formes normotensives

Dans ces formes, la PA systolique peut rester « anormalement élevée » (130-150 mmHg) et le recours aux IEC à faibles doses initialement est recommandé.

- Le recours à un **IEC à demi-vie moyenne à faible dose** doit être envisagé (Ramipril 1,25mg x2/j) en titrant progressivement l'augmentation (jusqu'à 5 mg x2/j) sous contrôle de la tolérance hémodynamique (cibles de PA systoliques maintenues idéalement entre 110 et 120 mmHg). En cas de baisse trop importante de la PA systolique (<100 mmHg), la prise suivante ne doit pas être administrée et la posologie diminuée lors de la reprise. L'administration de soluté salé isotonique peut être également envisagée pour restaurer une PA systolique à un niveau acceptable (>110mmHg).
- **Evolution en dialyse et transplantation** : un sevrage de la dialyse peut être observé dans les deux premières années suivant la survenue d'une CRS chez des malades maintenus sous IEC [30,96].

8. Traitement des atteintes digestives

8.1 Œsophagite et troubles moteurs œsophagiens : le traitement du reflux gastro-œsophagien et de ses complications repose sur :

- **Les mesures hygiéno-diététiques** à savoir la prise de repas fractionnés, la réduction voire l'arrêt de la consommation de tabac, alcool, thé, café et chocolat.
- **Les règles posturales**, à savoir la surélévation de la tête du lit, et l'évitement du décubitus durant les 3 heures suivant les repas.
- **Les anti-sécrétoires** : inhibiteurs de la pompe à protons à double voire quadruple dose.
- **Les dilatations endoscopiques** sont parfois nécessaires pour les sténoses peptiques résistantes au traitement médical.

8.2 Gastroparésie (douleurs abdominales et vomissements retardés)

- **La prise en charge diététique** est toujours nécessaire (fragmentation des repas, alimentation mixée). Les régimes à faible teneur en résidus et la supplémentation en vitamines.

- **Les prokinétiques de l'estomac** accélèrent la vidange gastrique mais peuvent avoir un effet négatif sur la motilité de l'intestin grêle lorsqu'ils sont prescrits à dose trop élevée.
- **Un traitement par érythromycine** est ainsi préconisé à la posologie quotidienne ne devant pas dépasser 125 à 250 mg x 2/j.
- **L'alternance des molécules d'antibiotiques** est proposée afin d'éviter l'émergence d'une flore bactérienne intestinale multi résistante. Les durées sont de 10 à 14 jours par mois et une alternance de trois molécules antibiotiques de familles différentes est habituellement proposée (l'amoxicilline la ciprofloxacine, la noroxine)

8.3 Atteinte colique

- Le traitement de la constipation repose sur **les mesures hygiéno-diététiques** (alimentation équilibrée en fibres et en mucilages, hydratation satisfaisante, activités physiques régulières), **les laxatifs et les lavements évacuateurs**.
- **Des médicaments prokinétiques** peuvent être associés pour améliorer la motilité du côlon (et dans une moindre mesure les symptômes).

8.4 Prolapsus rectal et incontinence anale

- **Le traitement de l'incontinence anale** est d'abord préventif. Les efforts de poussée prolongés et itératifs doivent être proscrits chez les patients ayant une constipation chronique ; il peut ensuite être fait appel à la rééducation par technique de biofeedback.
- **Le traitement du prolapsus rectal** est chirurgical [30, 34,96].

8.5 Dénutrition

La prise en charge de la dénutrition dépend de son mécanisme

- Si une pullulation est confirmée, celle-ci sera à traiter et des **traitements prokinétiques** mis en place pour améliorer l'ingestion et l'absorption des nutriments.
- Si le patient reste dénutri ou symptomatique malgré les traitements médicamenteux, une nutrition entérale, soit par voie nasale temporaire, soit par gastrostomie est à discuter [34].

9. Rééducation et réadaptation fonctionnelles

La rééducation et la réadaptation fonctionnelles font partie du traitement médical des patients atteints de ScS et doivent être prescrites le plus tôt possible.

9.1 Les moyens de rééducation

- **Massage et mobilisation cutanée** : palper-rouler sur les zones cutanées les plus scléreuses afin d'assouplir la peau.
- **Mobilisations articulaires** : mobilisations passives et actives, auto-mobilisations, postures et autopostures afin de préserver la mobilité articulaire et de prévenir l'apparition des rétractions musculo-tendineuses ;

- **Renforcement musculaire** : muscles mobilisant les articulations enraidies, afin d'entretenir le gain d'amplitude obtenu par les techniques de mobilisation passive, et muscles antigravitaires afin de faciliter les transferts ;
- **Orthèses pour les mains** : orthèses de repos qui visent à prévenir les déformations et sont portées de préférence la nuit.
- En cas d'ulcérations cutanées sur la face dorsale des doigts ou de calcinose à la face pulpaire, des **orthoplasties** peuvent être utilisés afin d'améliorer la tolérance de l'orthèse ;
- **Orthèses plantaires** : elles visent à améliorer le confort de marche. Les semelles sont réalisées en matériau souple et comportent des éléments de décharge des points douloureux. Les orthoplasties (posturales et/ou protectrices) visent à lutter contre les rétractions cutanées.

9.3 Les moyens de réadaptation

- Entraînement aérobie ;
- Activité physique adaptée ;
- Aides techniques adaptées : manches grossis en mousse, systèmes facilitant l'ouverture des bouteilles, bocaux et boîtes de conserve ;
- Aménagements du domicile : adaptation des poignées, surélévation du lit et des chaises, installation d'ouvre-volets électriques [34].

V. Traitement de myopathie inflammatoire

Le traitement des MI reste un défi, la faible prévalence, l'hétérogénéité des présentations cliniques, l'évolution variable compliquent l'évaluation des approches thérapeutiques et rendent difficiles la production de recommandations thérapeutiques standardisées [37].

1. Cas des MI hors myopathie à inclusion :

Les corticoïdes sont la première ligne thérapeutique, mais rarement utilisés en monothérapie du fait des effets.

1.1 Les corticoïdes :

- La corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j de prednisone) associée aux mesures hygiéno-diététiques usuelles constitue le traitement de première intention, actif dans plus de 70 %. L'efficacité clinique est lente (3 à 6 semaines), l'amélioration pouvant mettre jusqu'à 3 mois avant d'être constatée.
- Cette dose (1 mg/kg/j) doit être maintenue jusqu'à la régression de l'ensemble des signes cliniques et la nette diminution (voire pour certains auteurs la normalisation) du taux des enzymes musculaires, une décroissance lente de la corticothérapie peut ensuite être entreprise, de 10 % au maximum de la dose prescrite tous les 15 jours, avec une étroite surveillance de la récupération motrice et du taux des enzymes musculaires, cette décroissance sera poursuivie jusqu'à la dose minimale efficace, qui devra être maintenue plusieurs mois.
- La survenue d'une rechute clinique lors des évaluations musculaires répétées justifie la ré-ascension des doses de prednisone (sachant qu'il faudra toujours se poser la question d'une rechute de l'affection initiale ou de l'existence d'une autre myopathie, notamment cortisonique). Par contre, de simples fluctuations des taux des CPK ne justifient pas systématiquement une modification de la thérapeutique en cours.
- **Les bolus de méthylprednisolone**, précédant la corticothérapie orale, même s'ils sont fréquemment utilisés en pratique clinique notamment dans les formes sévères, n'ont jamais fait la preuve absolue de leur intérêt.

Cependant, au fur et à mesure de l'évolution, 40 à 60 % des MI vont développer une résistance primitive ou secondaire, une intolérance ou une dépendance aux corticoïdes, justifiant alors l'adjonction d'une **seconde ligne thérapeutique : agent immunosuppresseur ou IgIV** [37,41].

1.2 Les immunosuppresseurs :

Les traitements de deuxième ligne se composent essentiellement de traitements immunosuppresseurs.

Les traitements les plus usuels sont :

✓ **l'azathioprine**✓ **ou le méthotrexate**

- Les deux en général fortement dosés, soit 2 à 3 mg/kg/j pour le premier et à 0,02 mg/kg/ semaine pour le second, les doses de méthotrexate peuvent être augmentées progressivement de 2,5 mg/semaine jusqu'à un maximum de 25 mg/semaine en général.
- Bien que d'efficacité comparable (environ 60%), une préférence est souvent accordée à l'azathioprine en raison d'une meilleure marge thérapeutique ainsi que d'effets secondaires moins fréquents et moins graves, De surcroît, le méthotrexate peut induire des lésions pulmonaires qui sont difficiles à dissocier des lésions dues à la maladie de base elle-même.
- Néanmoins, le méthotrexate présente l'avantage d'agir un peu plus rapidement que l'azathioprine.
- En l'absence d'effets secondaires, le traitement immunosuppresseur d'azathioprine ou de méthotrexate est maintenu aussi longtemps qu'une rémission n'est pas obtenue [37, 39,41].

En cas d'échec de l'un ou de l'autre de ces médicaments de deuxième ligne classiques, on préfère introduire des traitements de **troisième ligne** :

1.3 Les immunoglobulines intraveineuses :

- Les IgIV sont ainsi actuellement proposées en alternative aux immunosuppresseurs, ou en cas d'échec de ceux-ci. Leur tolérance est excellente, mais leur prescription doit être réfléchie compte tenu de l'origine biologique humaine des IgIV et de leur coût. Leur efficacité en première intention semble moindre.
- Les IgIV sont utilisées à la dose de 2 g/kg/cure mensuelle pendant au moins 6 cures, puis de manière dégressive [41].

1.4 Autres thérapeutiques :

- **Le cyclophosphamide oral ou intraveineux et le chlorambucil** : Semblent inefficaces sur l'atteinte musculaire des myosites. Certains auteurs ont rapporté l'intérêt du cyclophosphamide en association avec la prednisone dans les pneumopathies interstitielles des PM/DM, qui constituent la principale indication de cet immunosuppresseur dans les myosites.
- Une récente alternative **le Mycophénolate mofétil** qui inhibe la prolifération des lymphocytes T et B. Son utilisation est néanmoins trop récente pour que sa recommandation puisse se faire de manière suffisamment critique. Cependant, on reporte quelques cas où le Mycophénolate a montré des bénéfices en particulier lorsque l'on se trouve face à un syndrome de chevauchement associant une DM à des traits lupiques.

- **Les plasmaphéreses** : Peuvent être indiquées dans les myosites aiguës, graves et rebelles, en association systématique à un agent immunosuppresseur ou à des IgIV pour éviter tout rebond à l'arrêt.
- **L'hydroxychloroquine** peut être utile dans les lésions cutanées de DM, mais ne possède aucune action sur les manifestations musculaires.
- **L'irradiation corporelle totale** a été utilisée dans des myosites sévères et rebelles. La survenue possible d'effets indésirables graves (voire mortels) de ces irradiations en restreint toutefois fortement les indications.
- En présence de cas particulièrement résistants, on aura recours à **des agents biologiques**, notamment le **Rituximab**, qui élimine les cellules B immatures et qui a démontré des bénéfices dans de petites séries. Le Rituximab a l'avantage, par rapport aux IGIV, de nécessiter une durée de traitement plus courte (deux à quatre semaines vs environ six mois) et d'avoir un coût moindre.
- Il existe actuellement **d'autres traitements en développement**, qui se basent surtout sur des agents biologiques : anti-TNF- α), CTLA-4 Ig, anti-CD2, anti-CD11a, anti-CD52, IL-6R antagoniste, anti-C5. Mais on ne connaît actuellement ni leurs effets bénéfiques ni maléfiques [37].

1.5 Traitement symptomatique :

- Importance de la rééducation musculaire précoce, l'exercice musculaire est bénéfique, en terme de gain musculaire en amélioration la microvascularisation musculaire, ces exercices doivent être réalisés au moins 3 fois par semaine, durant 30 à 40 minutes, avec une intensité limitée à 60 % des capacités physiques du patient.
- La survenue de troubles de déglutition impose l'arrêt de l'alimentation par voie orale, une alimentation entérale ou parentérale et une surveillance dans une unité disposant de moyens de réanimation.
- La prévention des pneumopathies d'inhalation, la kinésithérapie (rééducation musculaire active contre résistance) et l'ergothérapie sont indispensables [37,39].

1.6 Cas particuliers des formes graves :

Les formes sévères ou avec mauvais pronostic (dysphagie voire pneumopathie de déglutition, pneumopathie interstitielle, atteinte cardiaque, formes musculaires très rapidement évolutives ou avec déficit sévère) doivent justifier d'emblée d'une **bi- voire d'une trithérapie** associant **corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou IgIV** [37].

2. Cas de myopathie à inclusion

- Aucun traitement pharmacologique n'a fait à ce jour la preuve de son efficacité.
- Quelques études en ouvert font état d'une efficacité partielle **des immunoglobulines polyvalentes** sur les troubles de la déglutition.

- Les traitements **immunosuppresseurs** tels que **l'azathioprine**, le **méthotrexate** ne sont pas efficaces, voire auraient un effet délétère sur l'évolution de la maladie.
- Une étude randomisée sur l'efficacité de **la rapamycine** n'a pas montré d'efficacité sur le critère primaire (amélioration de la force du quadriceps), mais une amélioration du test de marche des 6 min a été constatée chez les patients du bras traité.

La prise en charge des patients est actuellement majoritairement basée sur **la kinésithérapie** et la prévention des complications, notamment les troubles de déglutition :

- **L'exercice physique**

Le traitement le plus simple et le plus efficace actuellement, comme pour la sarcopénie, repose sur l'exercice physique régulier (3 fois par semaine) d'intensité modérée. L'exercice physique permet une augmentation de la masse musculaire, de la force musculaire, une réduction de la masse grasse, une augmentation de la vascularisation locale, de la synthèse protéique locale et des facteurs hormonaux anabolisants, notamment GH et IGF.

- **Prise en charge du handicap**

Le handicap doit être appréhendé dans sa globalité. Il faut accompagner chaque patient et rechercher avec lui s'il présente des difficultés sur son lieu de travail, à son domicile, au plan affectif.

Pour répondre à ces problèmes, il est nécessaire d'organiser des consultations multidisciplinaires regroupant **kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychologues, assistants sociaux...**

Notamment, comme dans les autres myosites, la kinésithérapie précoce avec rééducation musculaire à l'effort constitue un élément thérapeutique essentiel

- **Prise en charge des troubles de la déglutition**

Près de 50 % des patients présentent des troubles de la déglutition. Les traitements par **corticoïdes ou IgIV** peuvent être efficaces, mais souvent de manière transitoire. Lorsqu'ils sont inefficaces, la myotomie crico-pharyngienne, **les injections de toxine botulique** dans le sphincter supérieur de l'œsophage puis la **gastrostomie** en dernier recours peuvent être proposées [37, 42,43].

VI. Traitement du syndrome anti phospholipides

Cette prise en charge multidisciplinaire nécessite la coopération étroite du médecin traitant, du spécialiste d'hémostase et de l'équipe obstétricale. Elle comporte un volet de traitement des thromboses et un volet de prise en charge de la grossesse [52].

➤ Durée du traitement

Une durée de traitement prolongée non limitée est la règle au cours du SAPL. La majorité des rechutes thrombotiques survenait dans les six mois suivant l'arrêt de l'anticoagulation, les patients avec des complications thromboemboliques et des aCL positifs en IgG (LA non recherchés) qui arrêtaient l'anticoagulation à six mois avaient un risque de rechute et de décès supérieur aux patients sans aCL [52].

Les éléments à prendre en compte pour discuter de l'arrêt du traitement anticoagulant sont:

- la nature de l'épisode thrombotique initial (embolie pulmonaire, thrombose proximale, thrombose distale) ;
- le nombre d'événements (premier épisode ou récurrence) ;
- l'existence d'un facteur de risque transitoire lors de l'épisode initial ; le profil de risque thrombotique du patient : association au lupus érythémateux systémique, présence de facteur de risque cardiovasculaire (tabac, hypertension artérielle), profil d'anticorps antiphospholipides à haut et à faible risque [52,53].

➤ Traitement des formes récidivantes sous anticoagulant

La prise en charge des patients avec un événement thrombotique récidivant malgré un traitement anticoagulant optimal est difficile et aucune donnée n'est disponible pour pouvoir établir une recommandation.

- La plupart des patients traités par warfarine qui ont eu une récurrence de thrombose avaient un INR < 3 au moment de l'événement. À l'inverse, le taux d'événements récurrents était faible chez les patients recevant un traitement anticoagulant avec un INR cible entre 3 et 4.
- Compte tenu de ces éléments, la première étape est de garantir un **INR dans la cible** en augmentant la fréquence des contrôles.
- Si, malgré cela, une récurrence apparaît, l'augmentation de l'intensité de l'anticoagulation paraît souhaitable (INR cible > 3).
- Chez les patients qui ne peuvent pas obtenir un INR adéquat ou chez ceux qui récidivent malgré un traitement anticoagulant à intensité forte (INR cible > 3), le passage de **l'anticoagulation orale** à une utilisation à long terme **des héparines de bas poids moléculaire** (HBPM) ou l'addition **d'aspirine** ou **d'hydroxychloroquine** pourraient être considérés sans aucune preuve scientifique solide.

- Enfin, le **rituximab** a été utilisé chez quelques patients avec un SAPL primaire afin de diminuer le titre des anticorps, avec des réponses variables [52,64].

➤ **Traitement des thromboses**

En prévention primaire, une étude contrôlée en double aveugle chez les sujets asymptomatiques avec aPL a montré l'absence d'efficacité de l'aspirine (80 mg/j) par rapport au placebo.

1. Prévention des récurrences de thrombose veineuse

- La phase initiale du traitement d'une thrombose veineuse n'a aucune originalité et fait appel à **l'héparine non fractionnée à dose curative ou aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM)**.
- La seule difficulté consiste, en cas d'anticoagulant circulant (LA), à déterminer les ajustements nécessaires puisque le TCA est habituellement allongé. On se fonde alors sur l'héparinémie (entre 0,2 et 0,4 unités/ μ l) ou l'activité anti-Xa.
- La surveillance du chiffre des plaquettes est impérative compte tenu du risque (6 % à 15 %) de thrombopénie induite par l'héparine.
- Le relais par les antivitamines K (AVK) peut se faire dans les délais usuels. La surveillance de (INR) doit être fréquente, sachant que l'équilibration est parfois difficile en cas de SAPL avec LA [52, 53,64].

2. Thromboses artérielles

- Les études rétrospectives ont également montré que la prévention des récurrences artérielles passait par un traitement **par les AVK**. L'INR préconisé serait de 3 pour certains, supérieur à 3 pour d'autres.
- **Les AVK** à dose curative ne sont cependant pas plus efficaces que l'aspirine pour prévenir les récurrences d'AVC.
- Il n'y a pas de place pour **la prednisone, ou les immunosuppresseurs** dans la prévention des récurrences artérielles.
- **L'hydroxychloroquine** aurait des propriétés antithrombotiques intéressantes, en particulier en matière de thromboses artérielles (en abaissant le cholestérol et la glycémie ainsi qu'en faisant baisser le titre des anticorps antiphospholipides) ; son utilisation est actuellement préconisée comme traitement adjuvant aux AVK ou à l'aspirine.
 - Les autres mesures préventives consistent à **traiter tous les facteurs de risque** : arrêt du tabac, régime hypocholestérolémiant, voire les statines en cas de coronaropathie, contrôle métabolique du diabète, interdiction des contraceptions orales avec des produits contenant des estrogènes, correction par l'acide folique d'une hyperhomocystinémie.

- **En cas d'intervention chirurgicale programmée** : on peut préconiser **5 000 unités d'héparine** en sous-cutanée juste avant l'induction anesthésique, puis 5 000 unités en sous-cutanée toutes les 12 heures durant les 2 à 3 premiers jours postopératoires ou durant toute la période d'alitement [52].

➤ **Prise en charge du syndrome des anticorps antiphospholipides obstétrical**

1. Planifier la grossesse

- La décision de débiter une grossesse doit être prise de commun accord entre l'interniste et la patiente.
- Une consultation spécialisée préconceptionnelle permet de dépister les rares contre-indications, de préciser les indications thérapeutiques et d'informer le couple sur les risques gravidiques.
- Les contre-indications à la grossesse au cours du SAPL doivent être évaluées de manière individuelle en fonction des antécédents obstétricaux :
 - poussée lupiques évolutive ou datant de moins de six mois en cas de SAPL secondaire,
 - insuffisance rénale sévère (créatinine > 140_μmol/l), HTA sévère et non contrôlée,
 - hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathie mal tolérée [52,54].

2. Prévention des complications obstétricales du syndrome des anticorps antiphospholipides

- La prévention des complications obstétricales du SAPL repose sur la mise en œuvre de protocole associant **un traitement anticoagulant et antiagrégant**.
- Il est important de faire le distinguo entre les patientes avec SAPL antérieurement défini par un évènement thrombotique et les patientes avec SAPL purement obstétrical. Dans ce dernier cas, il est probablement important de distinguer les avortements des morts fœtales in utero.

2.1 Chez les patientes avec SAPL obstétrical et des avortements récidivantes

- Deux essais prospectifs ont souligné que **l'association HNF et aspirine** améliorerait considérablement le pronostic fœtal par rapport à l'aspirine seule.
- L'intérêt des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par rapport à l' HNF est contradictoire, certaines études indiquent que l'association HBPM et aspirine n'est pas supérieure à l'aspirine seule, alors que d'autres montrent que l'association HBPM et aspirine est équivalente à l'association HNF et aspirine [54].

2.2 L'attitude à tenir vis-à-vis du SAPL obstétrical avec morts fœtales in utero récidivantes

- Est beaucoup moins claire, aucun essai n'ayant été réalisé dans ce contexte précis. Sur la bases des essais réalisés dans le SAPL avec avortements récidivantes, l'attitude consensuelle est alors de proposer **l'association aspirine et HNF/HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire** [54].

2.3 L'attitude proposée devant la survenue d'une grossesse chez les patientes avec SAPL défini par un évènement thrombotique

- est de remplacer les AVK, qui sont tératogènes, **par de l'HNF ou une HBPM à dose efficace** et d'y adjoindre de l'aspirine.
- **Le port de bas de contention** adaptés est essentiel dans ce contexte.
- Les corticoïdes n'ont pas d'intérêt obstétrical au cours du SAPL et ne sont généralement pas prescrits en l'absence de lupus associé.
- En France, **l'aspirine est interrompue à la fin du huitième mois** pour permettre l'analgésie péridurale.
- **Une anticoagulation préventive** doit être maintenue pendant le post-partum.

-L'attitude thérapeutique, en première intention, devant une recherche positive d'anticorps antiphospholipides sans antécédents thrombotiques ou obstétricaux n'est pas consensuelle car la probabilité de mener cette grossesse à terme est de l'ordre d'une chance sur deux [52,54].

3. Surveillance de la grossesse

- D'un point de vue pratique, nous recommandons un suivi bimensuel, multidisciplinaire associant un médecin interniste et un obstétricien, qui doit être parfaitement au fait du SAPL et de ses complications.
- Une surveillance régulière de la pression artérielle, de la protéinurie, des plaquettes et des transaminases permet de dépister précocement la prééclampsie et/ou le syndrome (HELLP) dont le diagnostic différentiel avec un SAPL compliqué peut s'avérer particulièrement difficile. L'échographie-Doppler obstétricale anormale est le meilleur facteur prédictif de l'issue d'une grossesse.
- Une anomalie de l'artère ombilicale au second trimestre est prédictive de mort fœtale ou néonatale [54].

➤ Traitement de la thrombopénie

- Un chiffre des plaquettes au-dessus de 50 000/mm³ ne nécessite aucun traitement.
- **Les corticoïdes à forte dose** sont habituellement efficaces sur la thrombopénie en cas de complication hémorragique.
- **La dapson** et **le danazol** ont également été crédités de certains succès.
- Il en est de même **des veinoglobines**, mais l'effet obtenu est transitoire et le coût très élevé.
- **Le rituximab** est souvent efficace et son effet durable ;
- **La splénectomie** est parfois le seul traitement efficace, en particulier dans le SAPL II lié à un lupus [52].

➤ Divers

1. Prise en charge des valvulopathies

- **L'antibioprophylaxie de l'endocardite bactérienne** doit être appliquée malgré la rareté des surinfections.
- **Un traitement symptomatique notamment diurétique** peut être indiqué dans environ 5% des cas.
- Des cas d'amélioration de valvulopathies **sous corticoïdes (1mg/kg/j)** ont été décrits mais aucune étude n'en a prouvé l'intérêt.
- Dans environ 2 à 7% des cas, **un remplacement valvulaire est nécessaire** : il doit être suivi d'une Anticoagulation efficace quelle que soit la nature de la valve et même en l'absence d'antécédent thrombotique, la mortalité péri opératoire peut atteindre 25 % [52,64].

2. En cas d'insuffisance rénale chronique :

- **L'hémodialyse** est indiquée, mais on redoute les thromboses de la fistule artério-veineuse.
- **La transplantation rénale** est également grevée de fréquentes complications thrombotiques.

3. **La chorée** relève des neuroleptiques associés à **une corticothérapie à forte dose** parfois complétée par un traitement **antiagrégant ou anticoagulant**.

4. **La myélite transverse** fait l'objet d'un traitement associant **une forte corticothérapie**, une **immunosuppression par cyclophosphamide** surtout et un **traitement antiagrégant ou anticoagulant** [52].

➤ Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

- Chez ces sujets extrêmement fragilisés, **l'anticoagulation par l'héparine** est rarement suffisante, et il est habituel d'y **associer des bolus de corticoïde, des échanges plasmatiques**, quotidiens au début avec **injection d'albumine** et, pour certains, **les veinoglobulines** avec des succès variables.
- **Le rituximab** a été parfois utilisé en complément des mesures précédentes avec succès.
- **Le cyclophosphamide** n'a pas d'effet bénéfique.
- **Contraception**, stimulation de l'ovulation et traitement hormonal substitutif (THS) : en cas d'antécédent thrombotique, la contraception hormonale oestroprogestative est contre-indiquée, même au prix d'un traitement anticoagulant à dose efficace. De même, toute stimulation hormonale en vue de déclencher l'ovulation et, a fortiori, pour une fécondation in vitro après recueil d'ovules, est contre-indiquée en l'absence d'anticoagulation à dose curative [52, 53,64].

VII. Traitement de connectivite mixte

Il n'y a pas de traitement spécifique de la maladie. Il s'agit essentiellement d'un traitement symptomatique adapté aux différentes manifestations cliniques de l'affection. Le traitement va donc être fonction de la sévérité de la maladie, des organes touchés et bien sûr, de la sensibilité aux différentes thérapeutiques.

1. Traitement en fonction de l'organe atteint

1.1 Atteinte cutanéomuqueuses

1.1.1 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**.
- Les formes sévères requièrent un traitement par **corticoïdes systémiques, immunosuppresseurs (azathioprine)**.
- **Les immunoglobulines intraveineuses** sont une alternative dans les formes résistantes.

1.1.2 Syndrome de Raynaud (est le problème le plus fréquent)

- 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 ou diltiazem 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 formes compliquées (nécrose pulpaire ou gangrène plus étendue) représentent une bonne indication de **la prostacycline** ou de **son analogue l'iloprost** administré par voie intraveineuse, éventuellement associé à **des vasodilatateurs artériels, à un traitement antiagrégant**, voire à un traitement **anticoagulant** [67].

1.2 Atteinte articulaire

- En cas d'atteinte articulaire, non ou peu destructrice une première ligne thérapeutique associant des **AINS et l'hydroxychloroquine** doit être envisagée.

- 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.

1.3 Atteinte cardiovasculaire

1.3.1 Les péricardites sont en générales peu sévères.

- Un traitement par **AINS**, suffit généralement. Si les symptômes persistent **une corticothérapie 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.

1.3.2 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 et azathioprine**.
- **Les antipaludéens de synthèse** ne doivent pas être utilisés car ils exposent à un risque de bloc auriculo-ventriculaire complet [67].

1.4 Atteinte pleuropulmonaire

1.4.1 Hypertension pulmonaire

- **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 pré-charge cardiaque est essentielle pour éviter la dilatation ventriculaire droite et la détérioration de sa fonctionnalité. Parallèlement, une restriction hydro-sodée est nécessaire.
- **Vasodilatateurs** : ces thérapeutiques jouent un rôle fondamental dans le traitement de l'HTAP.
- **Inhibiteurs calciques** : sont utilisés dans le traitement de l'HTAP secondaire.
- **Immunosuppresseurs** : il n'y a pas d'étude randomisée sur l'efficacité des immunosuppresseurs dans l'HTAP, l'immunosuppresseur utilisé le plus communément est **le cyclophosphamide (600mg/m² sur une période d'au moins 3 mois)**.

1.4.2 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.

1.4.3 Pleurésie

- Elles sont traitées par **les AINS ou de petites doses de corticoïdes** «10mg/jour) en cure courte [67].

1.5 Atteinte gastro-intestinale

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

1.5.1 Dysfonction œsophagienne

- 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 œsophagienne dans les connectivite mixtes, contrairement à celle observée dans la sclérodermie **répond aux corticoïdes**.
- Certains cas sévères nécessitent **une dilatation œsophagienne**.

1.5.2 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 [67].

1.6 Atteinte musculaire

- **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.
- 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 [67].

1.7 Atteinte rénale

- 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 Mycophénolate mofétil.

- Dans les cas de crises rénales sclérodermiformes associées à une hypertension artérielle, le traitement par **IEC est la référence** [67].

1.8 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**.
- **Les méningites aseptiques** sont traitées avec des hautes **doses de corticoïdes** (30 à 100 mg/jour) avec une bonne réponse, **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 (1 mg/kg)** ou d'**immunosuppresseurs** (azathioprine, cyclophosphamide ou plasmaphèreses) pour éviter les séquelles neurologiques [67].

1.9 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**.
- Dans les cas résistants aux corticoïdes, **les immunoglobulines IV**, les **immunosuppresseurs** ou **une splénectomie** sont possibles.
- **Le purpura thrombopénique idiopathique** est traité par **plasmaphérèse** associée à un traitement **immunosuppresseur** [67].

2. Traitement des formes sévères

2.1 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 [67].

2.2 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 [67].

2.3 Troisième ligne

- **Cyclosporine** : son efficacité est différente en fonction du type d'atteinte, bonne dans les thrombocytopenies, 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.
 - **Immunoglobulines IV** : 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.
 - **Azathioprine** : le traitement par azathioprine nécessite une surveillance particulière du fait de ses effets secondaires hématologiques (leucopénie).
 - **Echanges plasmatiques**
- **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. Dans les formes sévères l'association à un immunosuppresseur est possible.
 - La supplémentation potassique, un traitement antiulcéreux gastrique, et la prévention de l'ostéoporose doivent être associés à la corticothérapie prolongée [67].



PARTIE PRATIQUE

CHAPTER V
Matériels et méthodes

I. Introduction

Les connectivites sont un groupe d'affections qui ont en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique, du tissu conjonctif. Elles sont de plus en plus diagnostiquées en Algérie. Cette étude avait pour objectif de déterminer la prévalence ainsi que le profil clinique, thérapeutique et évolutif des connectivites dans le service de médecine interne de l'EPH de LAGHOUAT afin d'initier des perspectives de recherche dans ce domaine.

II. OBJECTIFS

❖ OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer la prévalence des connectivites dans le service de médecine interne –EPH LAGHOUAT, Expérience de 28 mois (01 septembre 2018 jusqu'au 31 décembre 2020).

❖ OBJECTIFS SECONDAIRES

- ✚ Définir le profil clinique
- ✚ Définir le profil thérapeutique
- ✚ Définir le profil évolutif à court, moyen et long terme.

III. Matériels et méthodes

❖ Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle, sur dossiers, incluant 25 patients ayant présenté une connectivite, hospitalisés dans le service de médecine interne de l'EPH de LAGHOUAT sur une période de 28 mois (de 01 septembre 2018 jusqu'au 31 décembre 2020).

❖ Population d'étude

Notre étude a porté sur tous les malades atteints de connectivites diagnostiquées, pris en charge et suivies au sein du service de médecine interne de l'EPH de LAGHOUAT durant la période mentionnée.

❖ Critères d'inclusion

Nous avons retenu dans notre étude tous les dossiers de patients hospitalisés dans le service, présentant un diagnostic positif d'une connectivite.

❖ Critere de non inclusion

Nous avons exclu dans notre étude tous les dossiers avec doute diagnostic et sans bilan immunologique.

❖ Recueil des données

Les données ont été collectées à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux en se basant sur une fiche d'exploitation regroupant l'ensemble des items épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs au cours de l'hospitalisation. (ANNEXE 25)

❖ Difficultés

La principale difficulté rencontrée de façon itérative, dans notre étude, était le manque de données dans les dossiers médicaux surtout dans le volet du suivi évolutif. Cela a été résolu en accédant aux dossiers des différents patients de consultation externe.

CHAPITRE VI

Résultats

❖ Prévalence

Tableau I : La prévalence de connectivites par rapport à l'ensemble des pathologies du service de médecine interne sur une période de 28 mois (01 septembre 2018 jusqu'à 31 décembre 2020).

Affections	Effectifs	Prévalence	Pourcentage %
Total des patients hospitalisés pendant cette période	4127		100
les connectivites	25	0.00605	0.6
-LES	13	0.00314	0.3
- PR	03	0.00072	0.07
- ScS	03	0.00072	0.07
- SGS	02	0.00048	0.05
- MI	01	0.00024	0.02
- CM	01	0.00024	0.02
- Association de deux connectivites	02	0.00048	0.05

Commentaire :

La prévalence globale hospitalière de connectivites dans le service de médecine interne sur une période de 02 ans (septembre 2018 jusqu'à décembre 2020) est de 0.00605 soit 0.6%.

La prévalence spécifique pour chaque connectivite est comme suite :

- LES : 0,00314 soit 0.3%
- PR : 0.00072 soit 0.07 %
- ScS : 0.00072 soit 0.07%
- SGS : 0.00048 soit 0.05%
- MI : 0.00024 soit 0.02 %
- CM : 0.00024 soit 0.02%
- Association de deux connectivites : 0.00048 soit 0.05%

Ainsi, le LES représente la connectivite la plus fréquente.

❖ Répartition des patients selon le sexe

Tableau II : La répartition des patients atteints de connectivites selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage%
Femme	22	88
Homme	03	12
Total	25	100

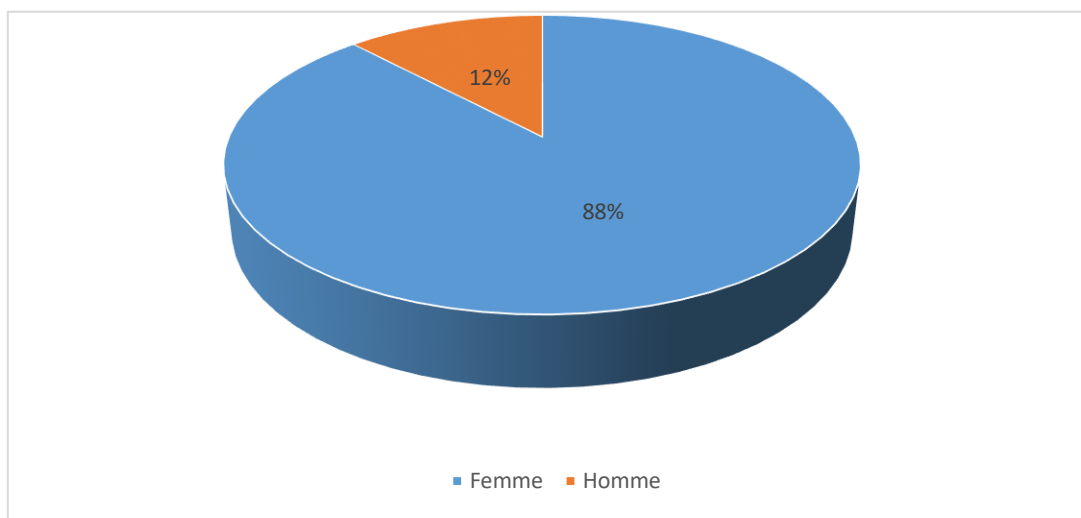


Diagramme 01 : répartition des patients atteints de connectivites selon le sexe

Commentaire :

Il y a une nette prédominance féminine avec un sex-ratio d'environ 07 femmes pour 01 homme soit 0.13.

Tableau III : La répartition des patients atteints de LES selon le sexe

sexe	Effectif	Pourcentage %
Femme	10	76.92
Homme	03	23.08
Total	13	100

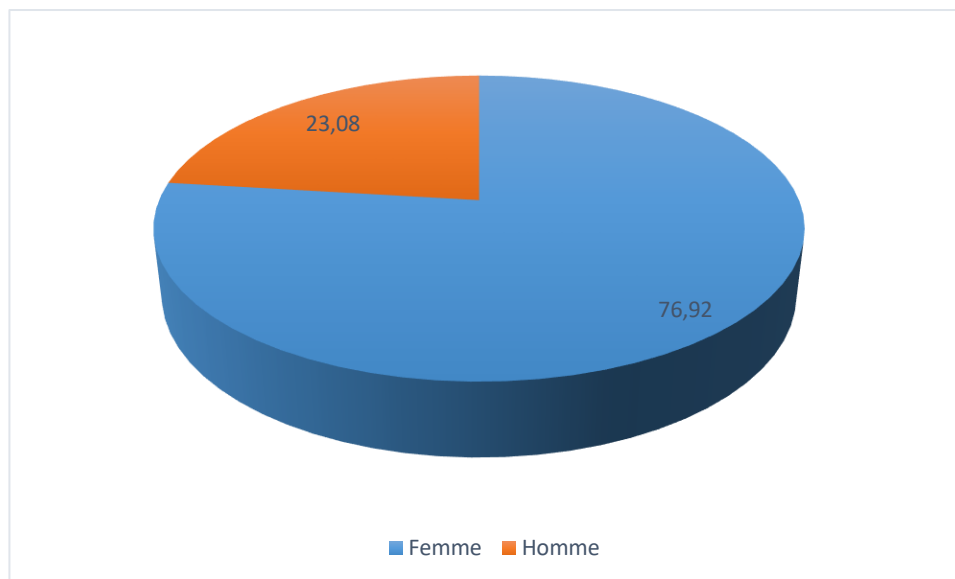


Diagramme 02 : répartition des patients atteints de LES selon le sexe

Commentaire :

Il y a une nette prédominance féminine avec un sex-ratio d'environ 3 femmes pour 1 homme soit 0.3.

❖ **Dans les autres connectivites (PR, SGS, ScS, MI, CM)**, le sex-ratio ne peut pas être calculé vu l'absence de sexe masculin dans notre étude.

❖ Répartition des patients selon l'âge

Tableau IV : La répartition des patients atteints de connectivites selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	Nombre des cas	Pourcentage(%)
[15-30[06	24
[30-45[08	32
[45-60[05	20
[60-75[05	20
≥75	01	04
Total	25	100

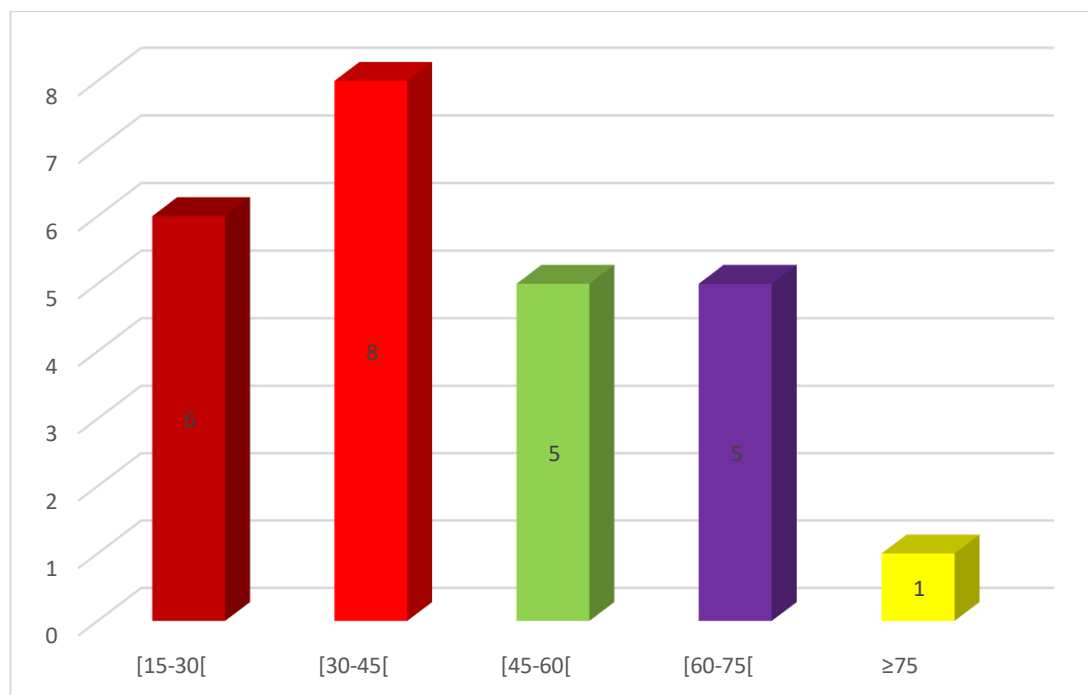


Diagramme 03 : répartition des patients atteints de connectivites selon l'âge.

Commentaire :

- L'âge moyen des patients est de 44.56 +/- 16.72 avec des extrêmes allant de 16 à 77 ans.
- Dans notre étude, les connectivites touchent plus fréquemment les patients jeunes de moins de 45ans (56 % des cas).
- Elles sont exceptionnelles après 75 ans (01 cas à l'âge de 77 ans)

Tableau V : La répartition des patients atteints de LES selon l'âge

Tranches d'âge	Nombre des cas	Pourcentage(%)
[15-30[06	46.15
[30-45[05	38.46
[45-60[0	0
[60-75[01	7.69
≥75	01	7.69
Total	13	100

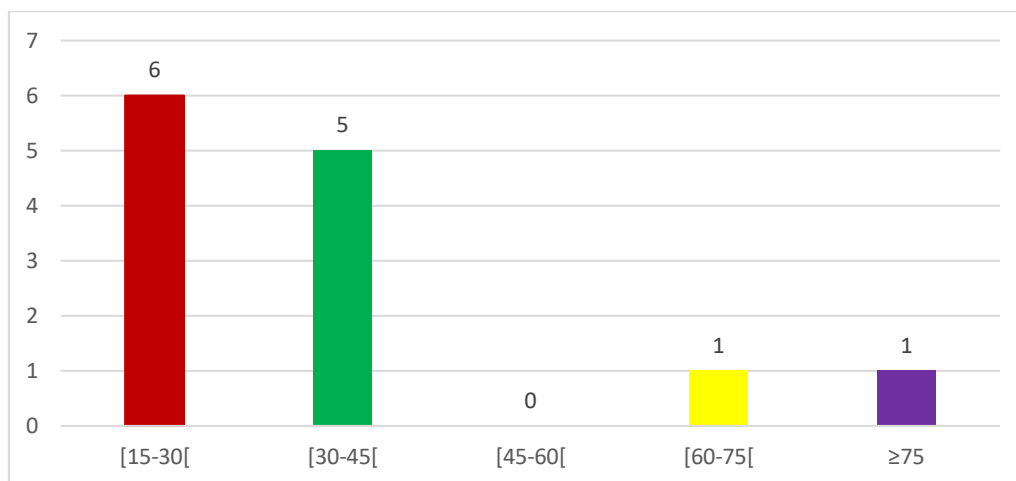


Diagramme 04 : Répartition des patients atteints de LES selon l'âge.

Commentaire :

L'âge moyen des patients est de 35 ans avec des extrêmes d'âge allant de 16 à 77 ans.

Dans notre étude, le LES touche fréquemment les patients jeunes de moins de 45 ans (84.61 % des cas).

Tableau VI : La répartition des patients atteints de PR selon l'âge

Tranches d'âge	Nombre des cas	Pourcentage(%)
[15-30[0	0
[30-45[0	0
[45-60[0	0
[60-75[03	100
≥75	0	0
Total	03	100

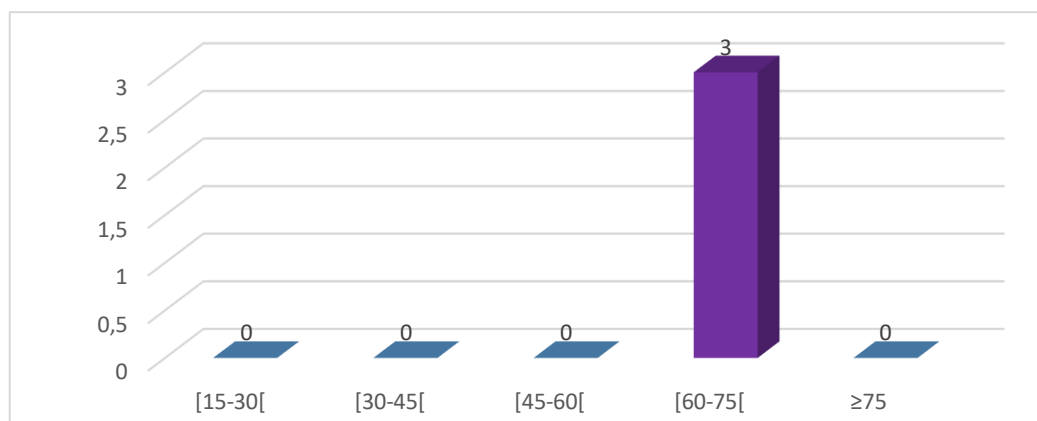


Diagramme 05 : Répartition des patients atteints de PR selon l'âge.

Commentaire :

L'âge moyen des patients est de 65 ans.

Dans notre étude, la PR ne touche que les patients âgés de plus de 60ans (100% des cas).

Tableau VI : La répartition des patients atteints de ScS selon l'âge

Tranches d'âge	Nombre des cas	Pourcentage(%)
[15-30[0	0
[30-45[0	0
[45-60[03	100
[60-75[0	0
≥75	0	0
Total	03	100

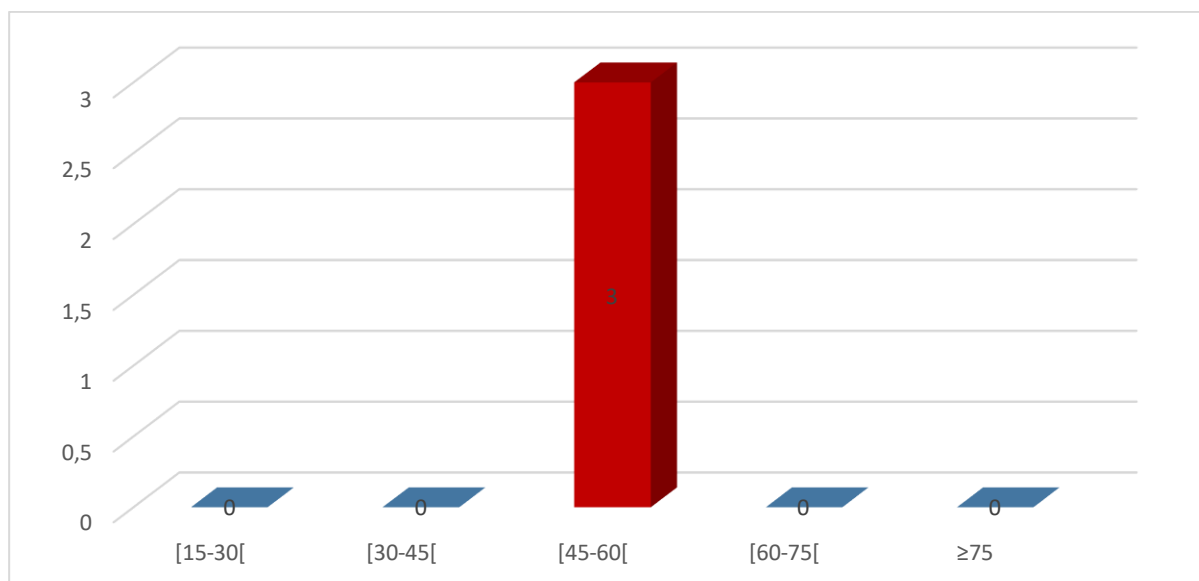


Diagramme 06 : Répartition des patients atteints de ScS selon l'âge.

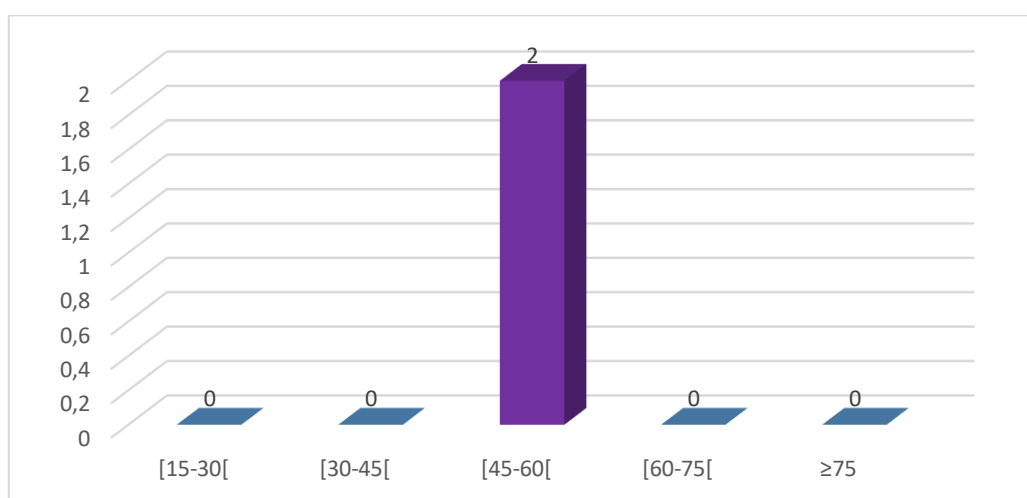
Commentaire :

L'âge moyen des patients est de 53.3 ans.

Dans notre étude, la ScS touche les patients entre 45ans et 60 ans (100% des cas).

Tableau VII : La répartition des patients atteints de SGS selon l'âge

Tranches d'âge	Nombre des cas	Pourcentage(%)
[15-30[0	0
[30-45[0	0
[45-60[02	100
[60-75[0	0
≥75	0	0
Total	02	100

**Diagramme 07** : Répartition des patients atteints de SGS selon l'âge.**Commentaire :**

Le SGS touche les patients entre 45ans et 60 ans retrouvé dans 100% des cas.

L'âge moyen des patients est de 53.5 ans.

Tableau VIII : La répartition des patients atteints de deux connectivites associés selon l'âge

Tranches d'âge	Nombre des cas	Pourcentage(%)
[15-30[0	0
[30-45[01	50
[45-60[0	0
[60-75[01	50
≥75	0	0
Total	02	100

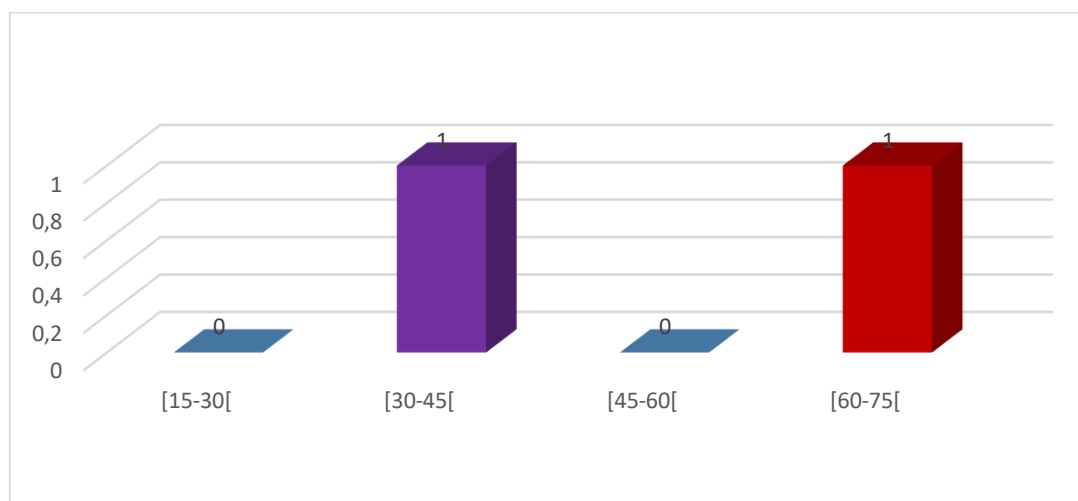


Diagramme 08 : Répartition des patients atteints de deux connectivites selon l'âge

Commentaire :

- L'âge moyen des patients est de 56.5 ans.
- 1 cas de PR+SGS à l'âge de 69 ans
- 1 cas de DM+PR à l'âge de 44 ans

❖ Répartition des patients atteints de MI selon l'âge :

- 1 cas de MI de type polymyosite à l'âge de 42 ans.

❖ Répartition des patients atteints de CM selon l'âge :

- 1 cas de CM à l'âge de 42 ans.

❖ Répartition des patients selon les ATCDs personnels

Tableau IX : La répartition des patients atteints de connectivites selon les antécédents personnels

ATCDP	Effectif n=25	Pourcentage %
HTA	07	28%
Diabète	06	24%
Hypothyroïdie	04	16%
Cholécystectomie	01	4%
Sans ATCDP	12	48%

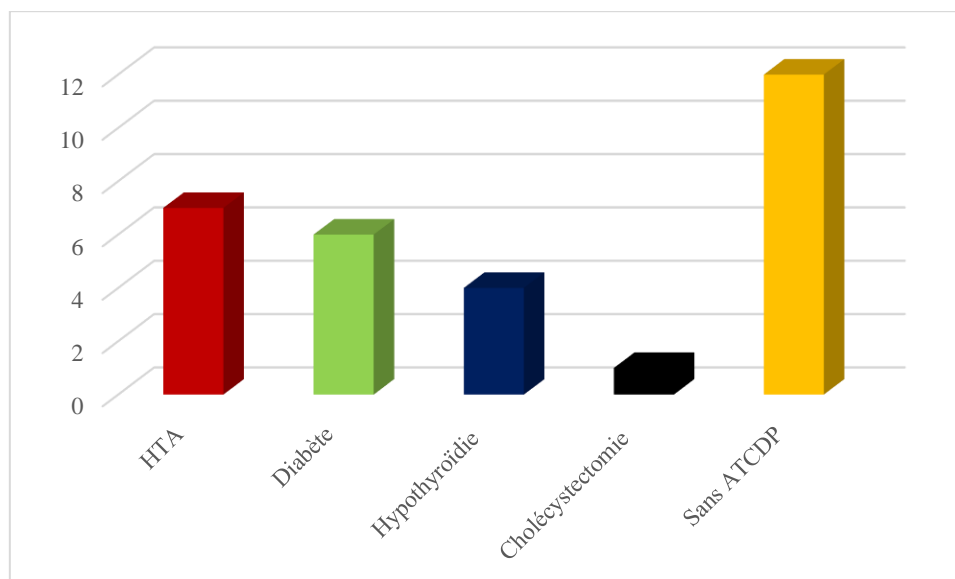


Diagramme 09 : Répartition des patients selon les ATCDS personnels.

Commentaire :

Dans notre série, 13 patients soit 52 % avaient des antécédents personnels.

La majorité des patients présentent des antécédents d'HTA (28%) et de diabète (24%).

❖ Fréquence des différents types de connectivites

Tableau X : Répartition des patients selon la fréquence des différents types de connectivites

Types de connectivite	Nombre des cas	Pourcentage%
LES	13	52
PR	03	12
ScS	03	12
SGS	02	08
MI	01	04
C MIXTE	01	04
Association de deux connectivites	02	08
Total	25	100

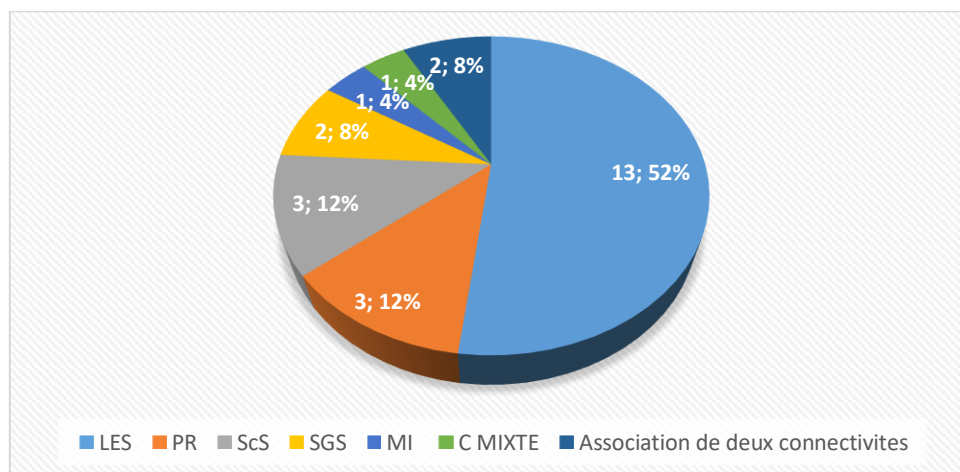


Diagramme10 : Répartition des patients selon la fréquence des différents types de connectivités.

Commentaire :

Le LES représente le type de connectivités le plus fréquent dans notre série : 13 sur 25 cas soit 52%.

Une association de deux connectivités était notée chez 02 patients (8%) :

-01 cas PR+SGS (4%).

-01 cas DM+PR (4%).

❖ Le retard diagnostique

Tableau XI : Répartition des patients selon le retard diagnostique.

	Nombre de cas (n= 25)	Pourcentage (%)
< 1ans	12	48
[1-5ans]	09	36
>5ans	04	16
Total	25	100

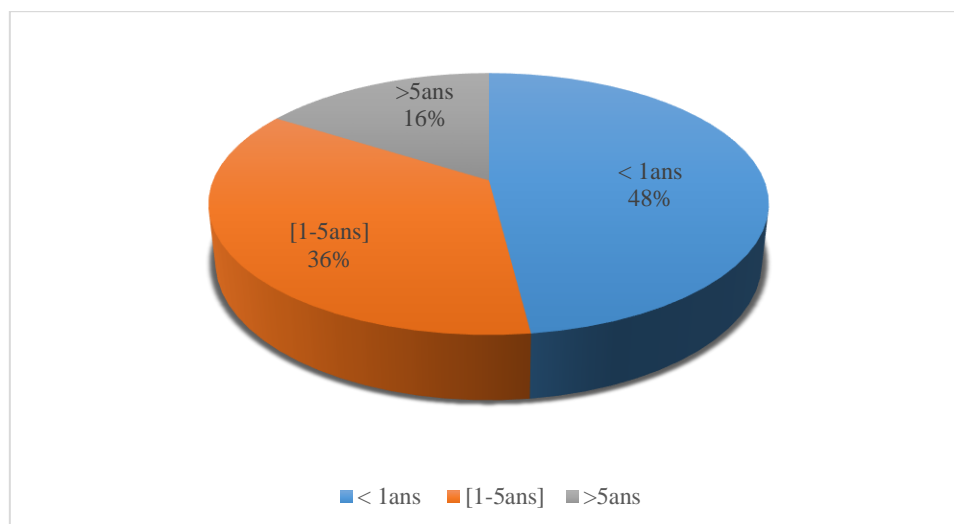


Diagramme 11 : Répartition des patients selon le retard diagnostique.

Commentaire :

- On a noté un retard diagnostique chez 52% des patients dans notre série (soit 13 cas) dont 4 cas (16%) diagnostiqués après 5 ans.

❖ Circonstances de découverte (CDD)

Tableau XII : La répartition des patients atteints de connectivites selon la circonstance de découverte

CCD	Effectif (n=25)	Pourcentage %
Atteinte ostéo-articulaire	10	40%
Atteinte cutanéomuqueuses	10	40%
syndrome œdémateux	05	20%
Phénomène du Raynaud	04	16%
Syndrome hémorragique	03	12%
Atteintes musculaires	03	12%
Syndrome sec oculo-buccale	02	8%
Atteintes glandulaires salivaires	01	4%
Manifestations neurologiques (AVC ischémique)	01	4%

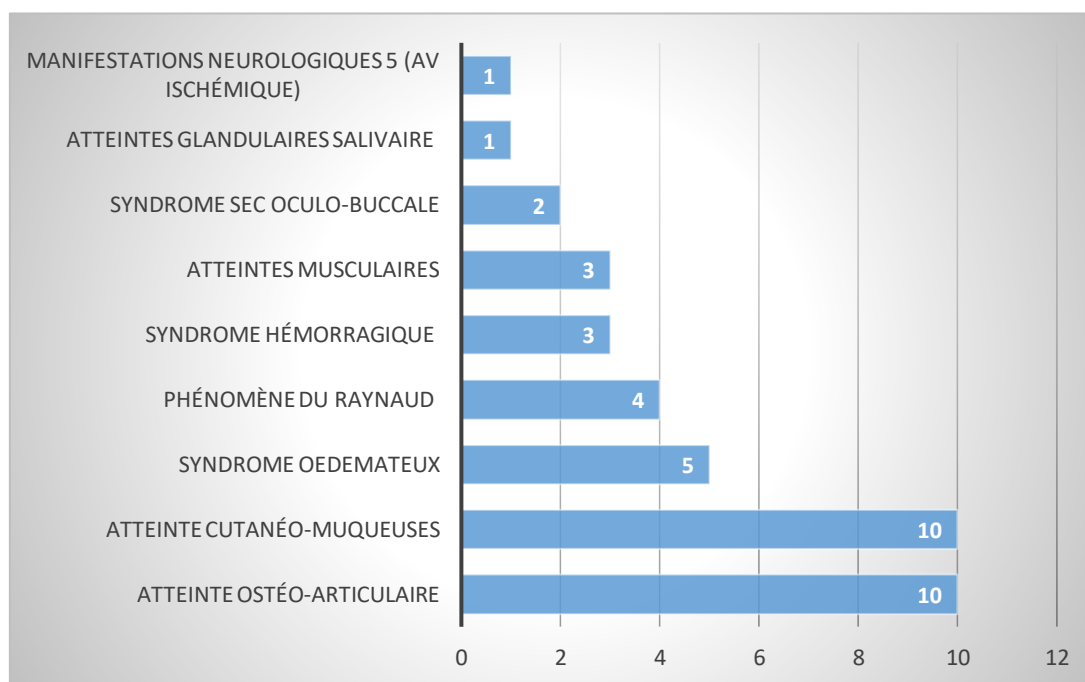


Diagramme 12 : Répartition des patients selon la circonstance de découverte.

Commentaire :

Les connectivites étaient révélées le plus souvent par l'atteinte cutanéomuqueuse et ostéo-articulaire retrouvées dans 40% des cas, suivies du syndrome œdémateux (OMI) dans 20% des cas.

Tableau XIII : La répartition des patients atteints de LES selon la circonstance de découverte

CCD	Effectif (n=13)	Pourcentage %
Atteinte cutanéomuqueuses	08	61.53
Syndrome œdémateux	05	36.46
Atteinte ostéo-articulaires	04	30.77
Syndrome hémorragique	02	15.38
Atteintes musculaires	01	7.69
Manifestations neurologiques (AVC ischémique)	01	7.69

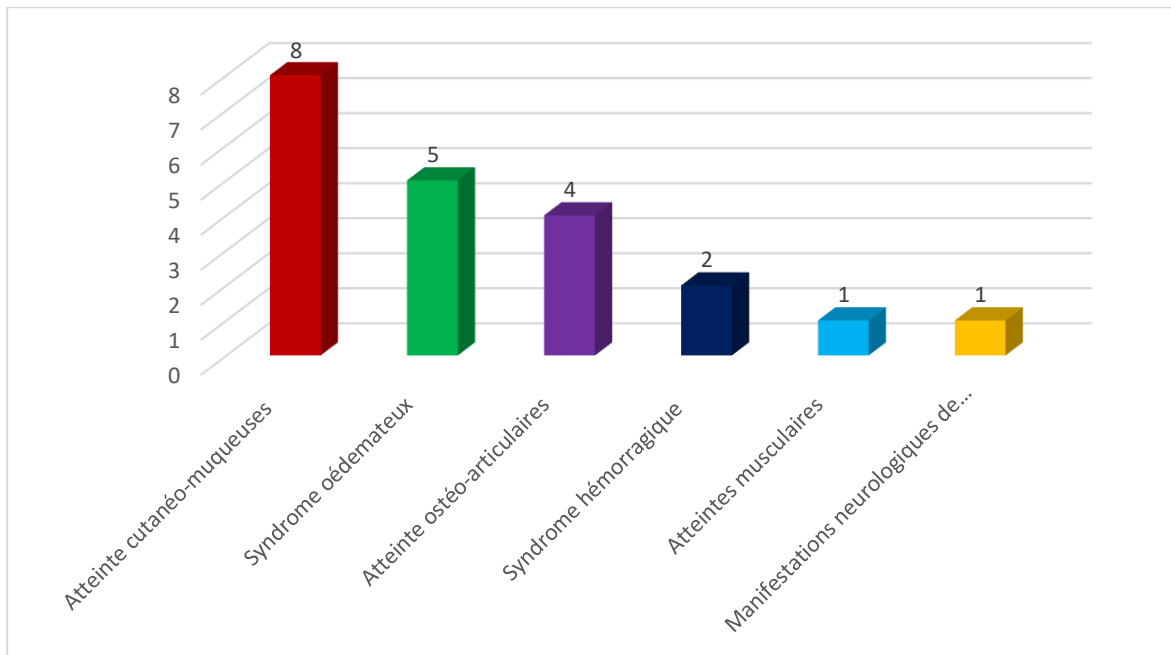


Diagramme 13 : Répartition des patients atteints de LES selon la circonstance de découverte

Commentaire :

L'atteinte cutanéomuqueuse représente la circonstance de découverte la plus fréquente du LES (61.53% des cas), suivie par le syndrome œdémateux et l'atteinte ostéo-articulaire présents respectivement dans 36.46%, 30.77% des cas.

Tableau XIV : La répartition des patients atteints de PR selon la circonstance de découverte

CCD	Effectif (n=5)	Pourcentage %
Atteinte ostéo-articulaire	04	80
Bilan immunologique	01	20
Total	05	100

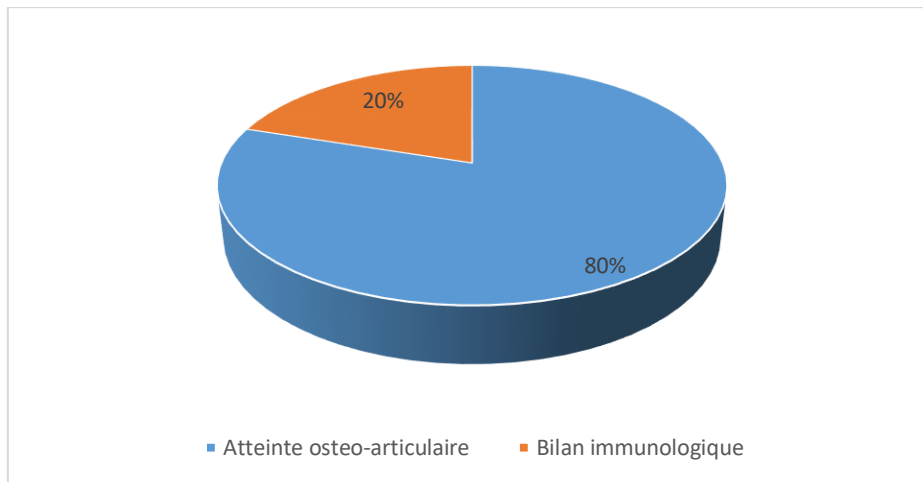


Diagramme14 : Répartition des patients atteints de PR selon la circonstance de découverte

Commentaire :

L’atteinte ostéo-articulaire est la circonstance de découverte chez la majorité des patients atteints de PR (80%).01 cas de PR asymptomatique associé à une dermatopolymyosite, diagnostiqué fortuitement après les résultats du bilan immunologique (AC anti-CCP positif : 03 contrôles).

Tableau XV : La répartition des patients atteints de ScS selon la circonstance de découverte

CCD	Nombre de cas (n=3)	Pourcentage %
Atteinte cutanéomuqueuses	03	100
phénomène de Raynaud	02	66.67

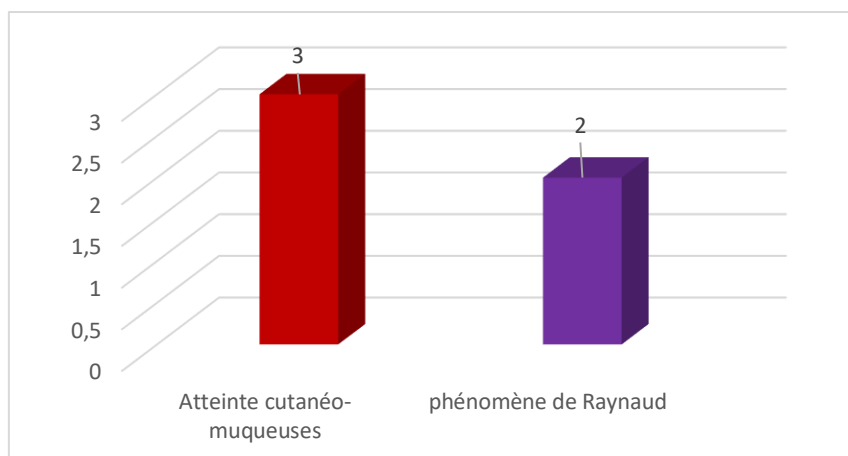


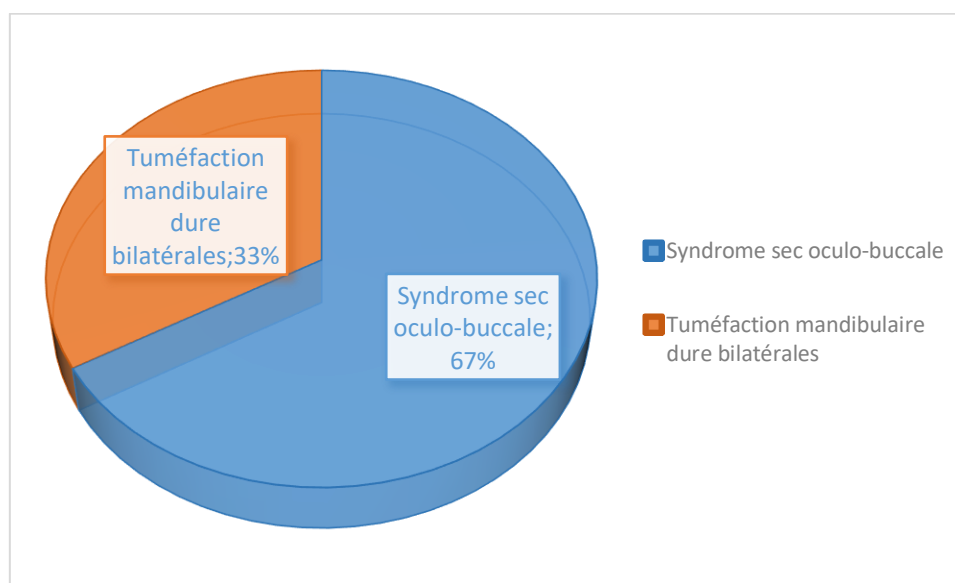
Diagramme15 : Répartition des patients atteints de ScS selon la circonstance de découverte

Commentaire :

L'atteinte cutanéomuqueuse est la circonstance de découverte la plus fréquente au cours de la sclérodermie chez les 3 patients (100% des cas), celle-ci était associée au phénomène de Raynaud dans 66.67% des cas.

Tableau XVI : La répartition des patients atteints de SGS selon la circonstance de découverte

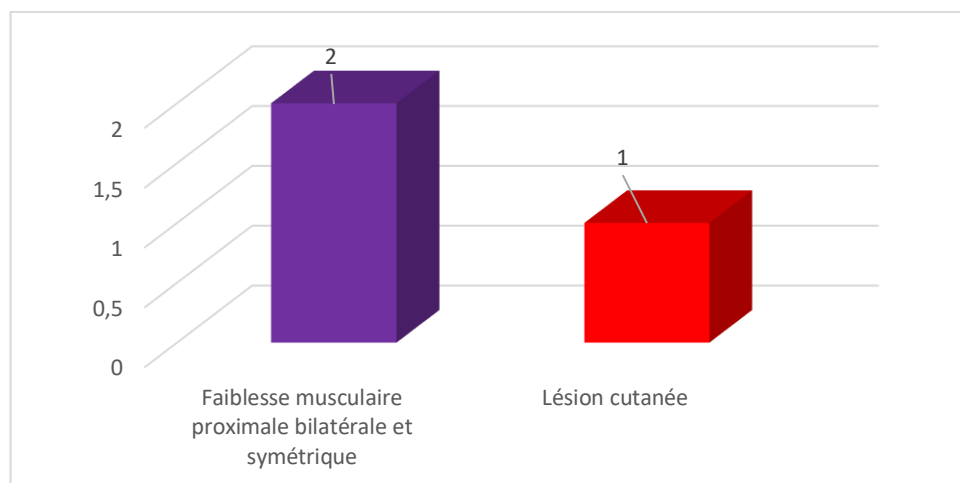
CCD	Nombre de cas (n=3)	Pourcentage %
Syndrome sec oculo-buccale	02	66.67
Tuméfaction mandibulaire dure bilatérales	01	33.33
Total	03	100

**Diagramme 16 :** Répartition des patients atteints de SGS selon la circonstance de découverte**Commentaire :**

Le syndrome sec oculo-buccale est la circonstance de découverte révélatrice chez la majorité des patients atteints de SGS (67 % des cas). Celui-ci était associée à une parotidomégalie dans 33.33% des cas.

Tableau XVII : La répartition des patients atteints de MI selon la circonstance de découverte

CCD	Nombre de cas (n=2)	Pourcentage %
Faiblesse musculaire proximale bilatérale et symétrique	02	100
Lésion cutanée	01	50

**Diagramme 17** : Répartition des patients atteints de MI selon la circonstance de découverte**Commentaire :**

Dans la myosite inflammatoire la faiblesse musculaire proximale bilatérale et symétrique était le mode de révélation chez tous les patients. Celle-ci était associée à des atteintes cutanées dans 100% des cas de dermatopolymyosite.

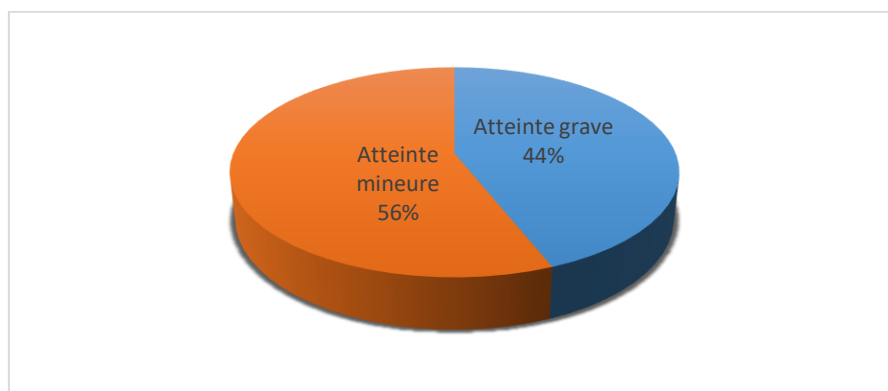
❖ **La répartition des patients atteints de CM selon la circonstance de découverte**

Dans notre étude on a trouvé 1 cas de connectivite mixte révélé par un syndrome hémorragique associé à un syndrome de Raynaud bilatéral.

❖ **Répartition des patients selon la gravité du tableau clinique**

Tableau XVIII : Répartition des patients selon la gravité de l'atteinte systémique.

	Nombre de cas	Pourcentage %
Atteinte systémique grave	11	44
Atteinte systémique mineure	14	56
Total	25	100

**Diagramme 18** : Répartition des patients selon la gravité de l'atteinte systémique**Commentaire :**

Dans notre série, les atteintes systémiques graves étaient moins fréquentes, retrouvées dans environ 44 % des cas.

Tableau XIX : Répartition des patients selon le type de l'atteinte systémique grave.

	Nombre de cas (n=25)	Pourcentage %
Rein	07	28
Poumon	03	12
Hématologique	03	12
Cœur	01	4
SNC	01	4

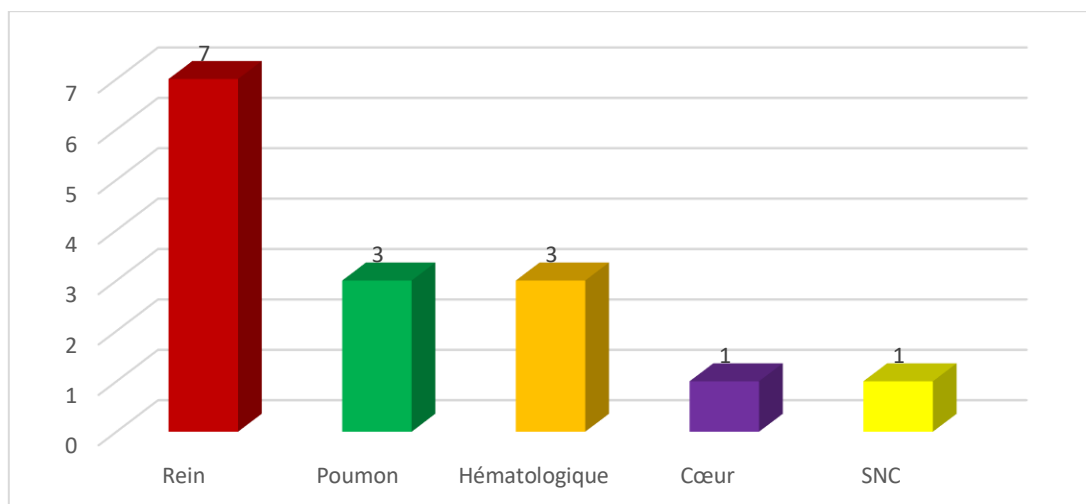


Diagramme 19 : Répartition des patients selon le type de l'atteinte systémique grave.

Commentaire :

L'atteinte systémique grave la plus fréquente dans notre série est l'atteinte rénale (28%) suivi par l'atteinte pulmonaire (12%) et hématologique (12%).

Tableau XX : Répartition des patients selon le type d'atteintes systémiques mineures

	Nombre des cas (n=25)	Pourcentage %
Cutanéo-muqueuses	13	52
Ostéo-articulaires	12	48
Atteinte Hématologique non hémorragique	09	36
Vasculaire (phénomène de Raynaud)	04	16
Musculaire (faiblesse musculaire proximale)	03	12
Glandulaire (salivaire)	03	12
Atteinte des séreuses	03	12

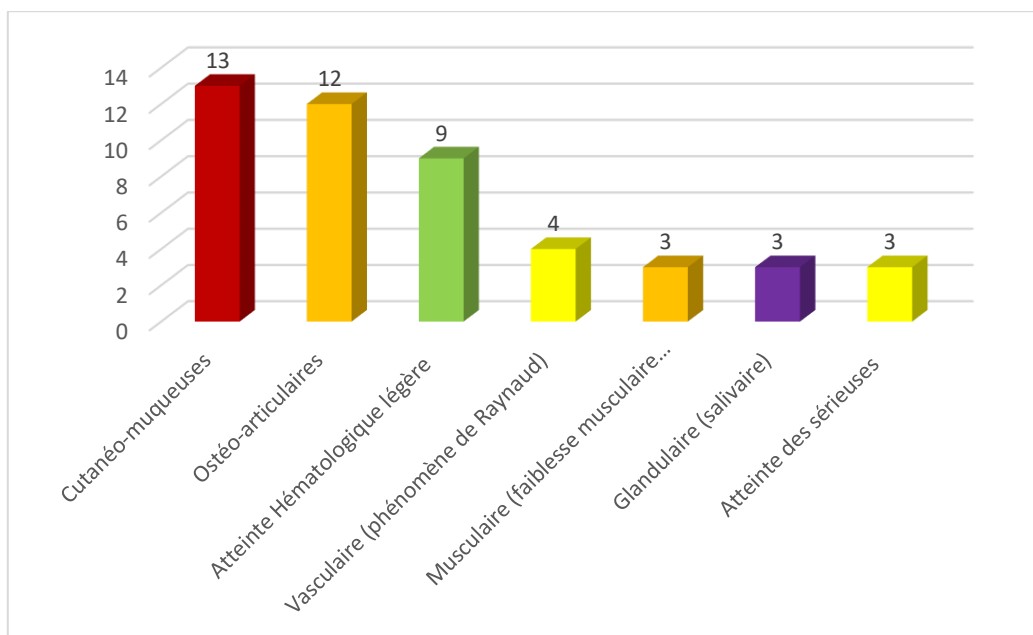


Diagramme 20 : Répartition des patients selon le type d'atteintes systémiques mineures

Commentaire :

Les atteintes cutanéomuqueuses et ostéo-articulaires représentent les atteintes systémiques mineures les plus fréquentes retrouvées respectivement dans 58%, 48% des cas, suivies par les atteintes hématologiques non hémorragiques.

Tableau XXI : Répartition des patients selon le type d'atteinte pleuro-pulmonaire

Atteint pulmonaire	Nombre de cas (n=5)	Pourcentage %
Epanchement pleurale bilatérale	02	40
PID	02	40
Bronchiolite oblitérante	01	20
Total	05	100

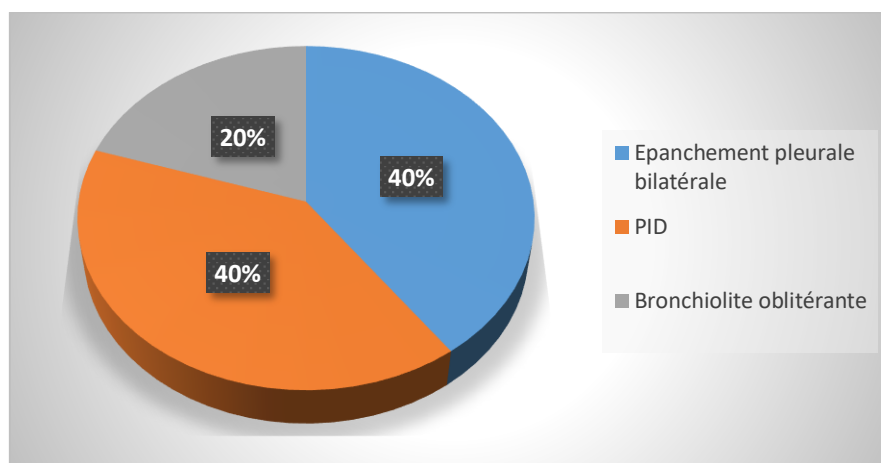


Diagramme 21 : Répartition des patients selon l'atteinte pleuro-pulmonaire

Commentaire :

Dans notre série, 05 cas d'atteinte pleuro-pulmonaire ont été constaté soit 20% des patients, dont 02 cas présentaient un épanchement pleurale bilatérale (40%) et 03 cas une atteinte pulmonaire grave (60% des cas) dont :

- 02 cas de PID
- 01 cas de bronchiolite oblitérante

Tableau XXII : Répartition des patients selon le type d'atteinte rénale

Atteinte Rénale	Nombre des cas n=7	Pourcentage %
GNL stade 03	03	42.86
GNL mixte (stade 4-5)	01	14.29
HSF	01	14.29
Indéterminés	02	28.57
Total	07	100

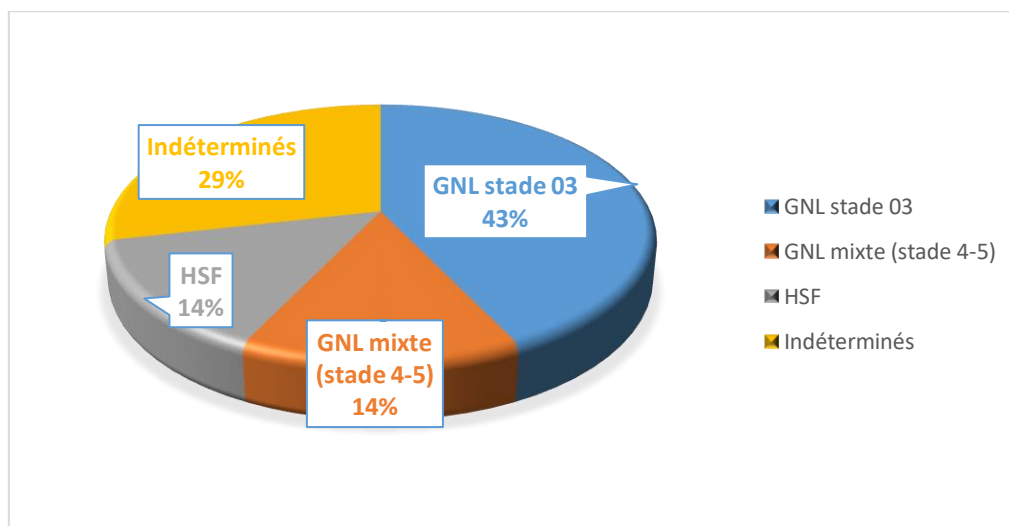


Diagramme 22 : Répartition des patients selon l'atteinte rénale

Commentaire :

L'atteinte rénale représente 28% dans notre série soit 07 cas répartis comme suit :

- 43% de GNL stade 03 (03 cas) qui est l'atteinte la plus fréquente.
- 14% de GNL mixte stade 4-5 (01 cas).
- 14% de HSF (01 cas).
- 29% indéterminés (02 cas).

Tableau XXIII : Répartition des patients selon l'atteinte cardiaque

Atteinte cardiaque	Nombre des cas	Pourcentage %
Epanchement péricardique	01	50
Myocardite	01	50
Total	02	100

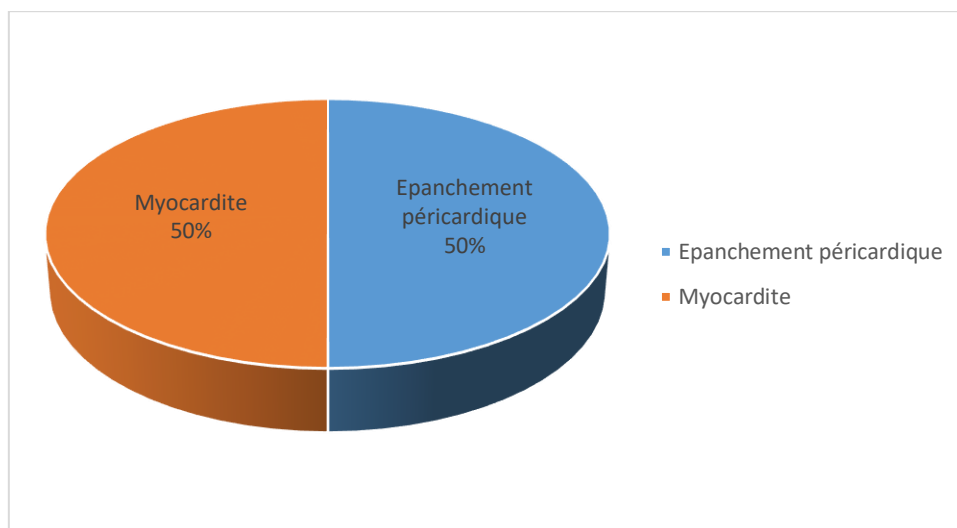


Diagramme 23 : Répartition des patients selon l'atteinte cardiaque

Commentaire :

L'atteinte cardiaque représente 8% dans notre série soit 02 cas :

- L'atteinte myocardique retrouvée dans 50% des cas.
- L'épanchement péricardique retrouvé dans 50% des cas.

❖ Répartition des patients selon l'atteinte SNC

On a retrouvé 01 cas d'atteinte de SNC de type AVC ischémique chez un lupique dans notre série, soit 04% ce qui témoigne de la rareté de l'atteinte.

Tableau XXIV : Répartition des patients selon l'atteinte cutanéomuqueuse

Atteinte cutanéomuqueuses	Nombre de cas (n=13)	Pourcentage %
Rash malaire	03	23.07
Lésions érythémateuses diffuses	03	23.07
Sclérose cutanée	03	23.07
Syndrome sec oculo-buccale	02	15,38
Doigts boudines	01	7.69
Alopécie	01	7.69
Œdème paupières	01	7.69
Ulcération buccale	01	7.69
Ulcérations digitales	01	7.69

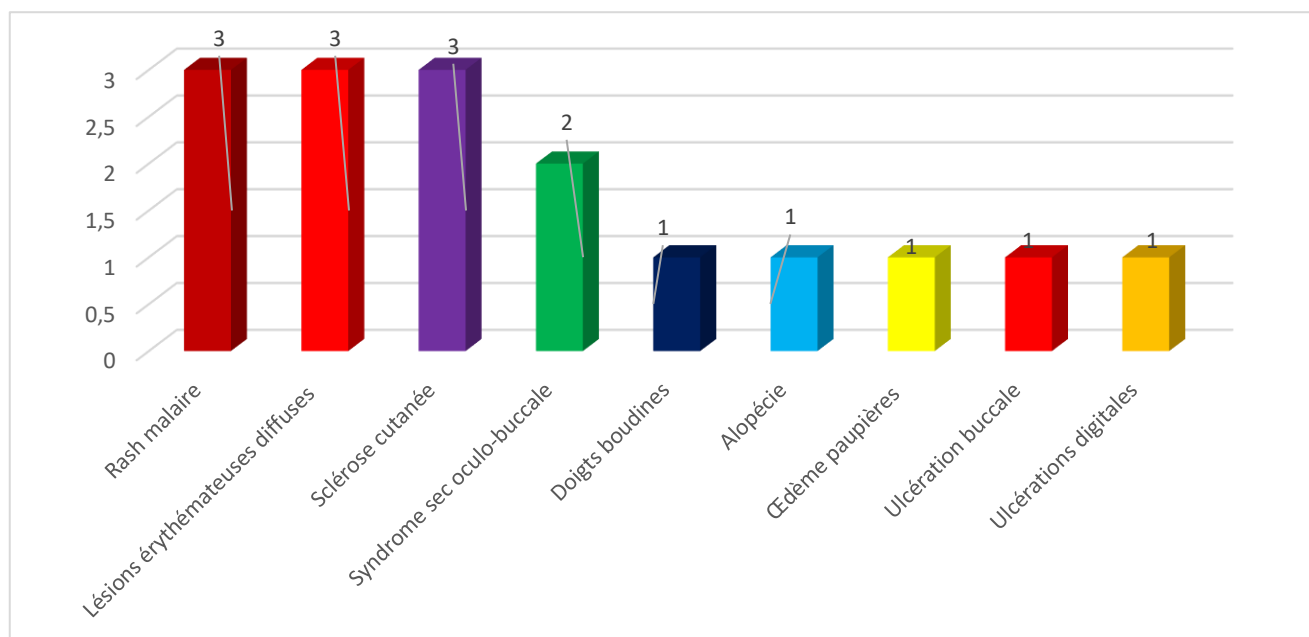


Diagramme 24 : Répartition des patients selon l'atteinte cutanéomuqueuse

Commentaire :

Les atteintes cutanéomuqueuses les plus fréquentes dans notre série sont le rash malarique, les lésions érythémateuses diffuses et la sclérose cutanée retrouvés dans environ 23% des cas majoritairement dans le LES et la ScS.

Tableur XXV : Répartition des patients selon l'atteinte ostéo-articulaire

Atteinte ostéo-articulaire	Nombre de cas (n=12)	Pourcentage %
Polyarthralgies	07	58.33
Polyarthrites symétriques et bilatérales	05	41.66
déformations osseuses	03	25

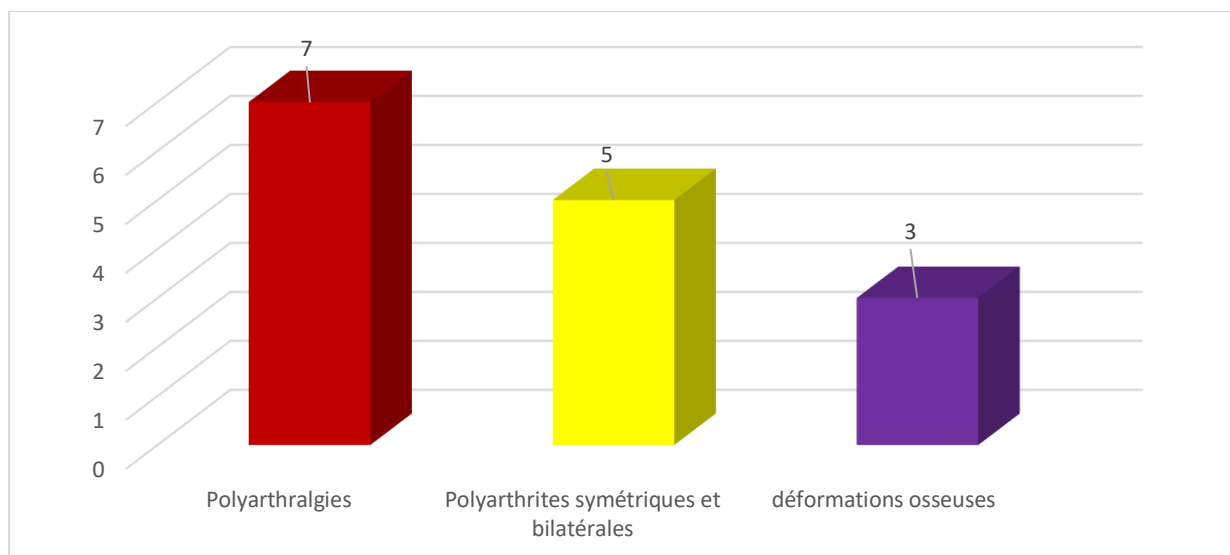


Diagramme 25 : Répartition des patients selon l'atteinte ostéo-articulaire

Commentaire :

L'atteinte ostéo-articulaire était présente dans 48% des cas de notre série (12 cas). Elle se résumait à des polyarthralgies dans plus de la moitié des cas (58.33%), suivies de polyarthrites dans 41.66% des cas.

Tableau XXVI : Répartition des patients selon l'atteinte hématologique

Atteinte hématologique	Nombre des cas (n=12)	Pourcentage %
Anémie isolée	4	33.33
Thrombopénie isolée	2	16.66
Bicytopénie	3	25
Pancytopénie	3	25
Total	12	100

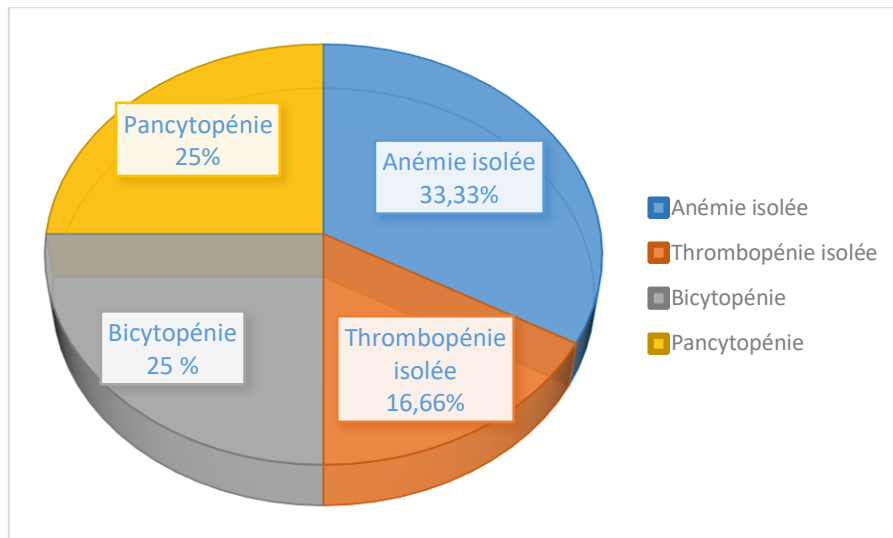


Diagramme 26 : Répartition des patients selon l'atteinte hématologique

Commentaire :

L'atteinte hématologique était présente dans 48 % des cas de notre série (12 cas), qui sont réparties comme suit : 10 cas d'anémie soit 40% des patients, 06 cas d'une thrombopénie soit 24% et 03 cas d'une leucopénie soit 12%. Une seule lignée était atteinte dans 50% des cas, il s'agissait d'une anémie isolée dans 04 cas environ (33.33%) et d'une thrombopénie dans 02 cas (16.66%). Une bicytopénie a été constatée dans 25% des cas, il s'agissait d'une association anémie + leucopénie dans 67% et d'une association thrombopénie + anémie dans 34%. Une pancytopénie a été retrouvée chez 25% des cas d'atteinte hématologique.

Tableau XXVII : Répartition des patients selon l'atteinte glandulaire (salivaire)

Atteinte glandulaire (salivaire)	Nombre de cas (n=3)	Pourcentage %
Sialadénite lymphocytaire grade 3	1	33.33
Sialadénite lymphocytaire garde 2	1	33.33
Indéterminée	1	33.33
Total	3	100

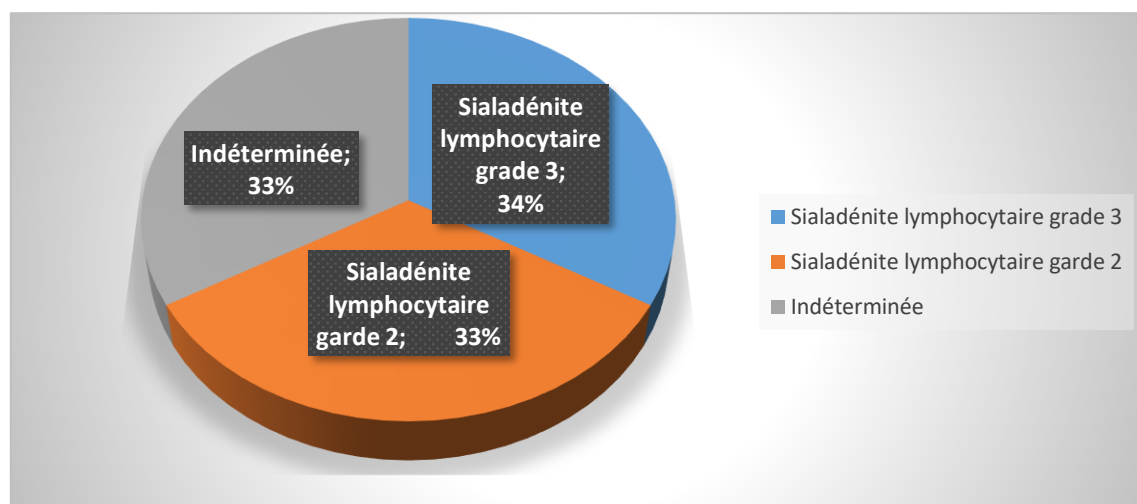


Diagramme 27 : Répartition des patients selon l'atteinte glandulaire (salivaire)

Commentaire :

L'atteinte glandulaire représente 12% dans notre série (3 cas) qui sont répartis comme suit : 01 cas de sialadénite lymphocytaire grade 3, 1 cas de sialadénite lymphocytaire grade 2 et 01 cas indéterminé.

❖ Syndrome inflammatoire

Tableau XXVIII : Répartition des patients atteints de connectivites selon le syndrome inflammatoire biologique :

Syndrome inflammatoire	Nombre des cas	Pourcentage %
Syndrome inflammatoire positif	25	100
Syndrome inflammatoire négatif	0	0
Total	25	100

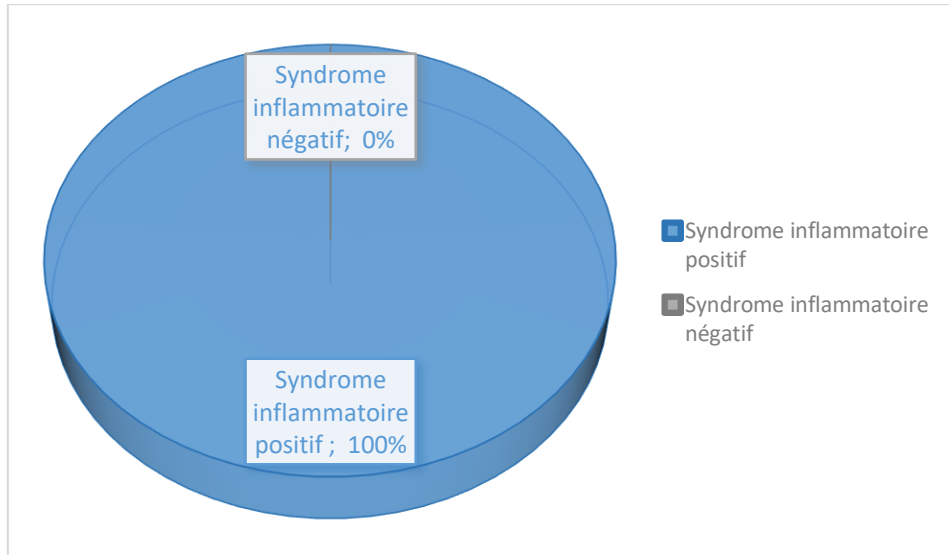


Diagramme 28 : Répartition des patients atteints de connectivites selon le syndrome inflammatoire biologique

Commentaire :

Le syndrome inflammatoire était positif dans 100% des cas de notre série. Ceci est justifié puisque tous les malades hospitalisés étaient en poussée.

Tableau XXIX : Répartition de LES selon le syndrome inflammatoire biologique

Syndrome inflammatoire	Nombre de cas (n=13)	Pourcentage %
Dissociation CRP/VS	11	84.62
CRP et VS positifs	2	15.38
Total	13	100

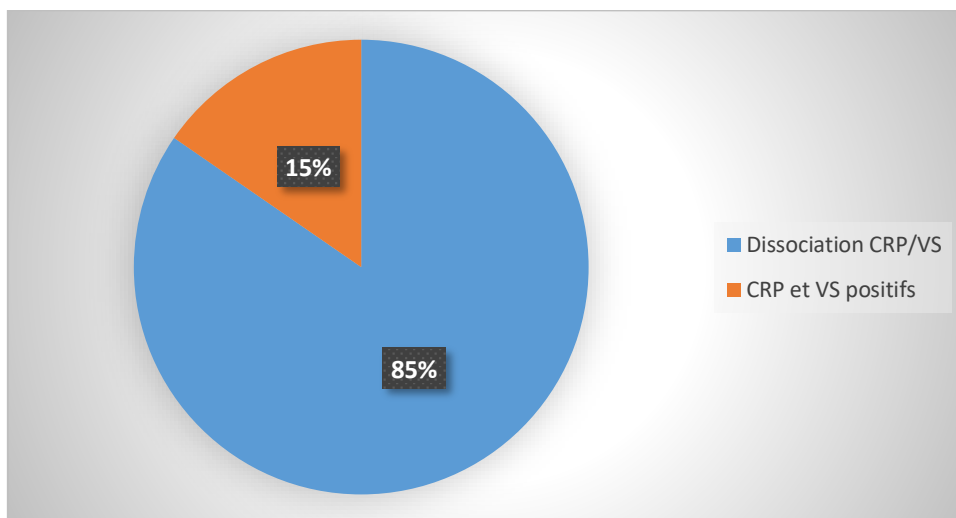


Diagramme 29 : Répartition de LES selon le syndrome inflammatoire biologique

Commentaire :

La dissociation CRP/ VS était retrouvée dans la majorité des cas Lupus. Les 02 cas de syndrome inflammatoire avec CRP et VS positifs (soit 15%) correspondaient à une atteinte séreuse associée : 01 cas de bisérite avec épanchement pleurale bilatérale et épanchement péricardique ; 01 cas d'épanchement pleural bilatéral.

❖ Bilan immunologique

Tableau XXX : Répartition des patients en fonction des auto-anticorps présents et en fonction du type de connectivites

	LES	PR	SCS	SGS	PM	CM	Chev	Total
AAN	13	-	3	2	-	1	1	20
Ac anti-DNA natif	13	-	-	-	-	-	-	13
Ac anti-Sm	2	-	-	-	-	-	-	2
AC anti-SSA	4	-	-	2	-	-	1	7
AC anti-SSB	1	-	-	2	-	-	1	4
AC anti-Scl70	-	-	1	-	-	-	-	1
AC anti-centromères	-	-	2	-	-	-	-	2
FR	-	4	-	-	-	-	-	4
AC anti-CCP	-	4	-	-	-	-	1	5
AC anti-nucléosome	3	-	-	-	-	-	-	3
AC anti RNP	2	-	-	-	-	1	-	3
AC anti-DMA5	-	-	-	-	-	-	1	1
AC anti-PL7	-	-	-	-	-	-	1	1
AC anti JO1	-	-	-	-	-	-	-	0

Commentaire :

Le bilan immunologique a été demandé chez tous les patients (100%), permettant de poser le diagnostic, en fonction du contexte clinique.

- Les AAN étaient positifs dans tous les cas hors PR et PM.
- Les anticorps anti-ADN natifs étaient présents dans tous les cas de LES (100%) alors que les anticorps anti- Sm étaient présents dans 15.38% des patients lupiques, ce qui est en faveur de leur faible sensibilité.
- Les FR et anti –CCP sont positifs chez 100% des patients atteints de PR.
- Les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont positifs chez 100% des patients atteints de SGS.

- Les anticorps anti-Scl 70 sont positifs chez les patients atteints de ScS diffuses (33,33%) alors que les anti-centromères étaient présents chez les patients atteints de ScS localisée (66,66%).
- Les anticorps anti-DMA5 de même que les anticorps anti-PL7 étaient présents dans 50% des cas atteints de myopathie inflammatoire dans notre série : 01 cas de dermatomyosite.

❖ Traitement

Tableau XXXI : Répartition des patients atteints de différents connectivites selon le traitement

	LES		PR		ScS		SGS		MI		CM		Total	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
Corticoïdes per os	13	100	4	100	3	100	2	100	2	100	1	100	25	100
Corticoïdes par voie générale (bolus)	13	100	4	100	0	0	2	100	2	100	1	100	22	88
Antipaludéennes de synthèses (hydroxychloroquine)	13	100	0	0	0	0	1	33.33	1	50	1	100	16	64
Immunosuppresseur														
- Cyclophosphamide	9	69.23			1	33.33			1	50	1	100	12	48
- Azathioprine	7	88.89	0	0	0	0	0	0	1	100	1	100	9	75
- MMF	2	22.22			1	100							3	25
Méthotrexate	0	0	4	100	2	66.66	0	0	1	50	0	0	7	28
Immunoglobulines	2	15.38	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100	3	12
Rituximab	1	7.69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
Antiagrégant plaquettaire (Acide acétylsalicylique)	1	7.69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
Inhibiteurs calciques	0	0	0	0	2	66.66	0	0	1	50	1	100	4	16
Larmes artificielles	0	0	0	0	0	0	2	66.66	0	0	0	0	2	8
Antalgiques	0	0	4	80	3	100	2	66.66	0	0	0	0	9	36
Traitement adjuvant (Kcl, calcium, vitamine D, IPP, acide folique)	13	100	4	100	3	100	2	100	2	100	1	100	25	100

Tableau XXXII : Répartition de traitement selon l'indication

			LES	PR	ScS	SGS	MI	CM
Corticoïdes : schéma bolus/per os	Dose	CTC bolus	1g/j	1g/j	-	1g/j	1g/j	1g/j
		CTC per os	1 mg/kg/j	15mg/j	-	0.5mg/kg/j	1 mg/kg/j	15mg/j
	Indication		-poussée cutanéomuqueuse -poussée rénale -poussée articulaire -atteinte neurologique Atteinte hématologique	-atteinte ostéo-articulaire	-	-Atteinte glandulaire salivaire	-atteinte musculaire	-
Corticoïdes per os sans bolus	Dose		-	-	10mg/j	-	-	-
	Indication		-	-	-atteinte pulmonaire - atteinte ostéo-articulaire	-	-	-
Antipaludéennes de synthèses (hydroxychloroquine)	Dose		400mg/j	-	-	400mg/j	400mg/j	400mg/j
	Indication		Traitement préventif des rechutes	-	-	- Atteinte osteo-articulaire	Atteinte cutanée	Atteinte cutanée
Immunosuppresseur - Cyclophosphamide - Azathioprine - MMF	Dose	CYC	1g/mois	-	1g/mois pendant 12mois	-	1g/mois	1g/mois
		AZA	2,5mg/kg/j	-	/	-	2,5mg/kg/j	2,5mg/kg/j
		MMF	1500mg/j	-	500 mg 3cp/j	-	/	/
Indication		-atteinte rénale -atteinte cardiaque (myocardite) -atteinte neurologique (AVC ischémique)	-	-atteinte pulmonaire	-	Atteinte musculaire corticodépendante	-atteinte pulmonaire	
Méthotrexate	Dose		-	10mg/semaine	7.5mg/semaine	-	10 mg/semaine	-
	Indication		-	Atteinte ostéo-articulaire	-Atteinte cutanée	-	Atteint myogène	-
Immunoglobulines intraveineuses	Dose		0.8g/kg/j	-	-	-	-	0.8g/kg/j
	Indication		-Atteinte hématologique(PTI)	-	-	-	-	Atteinte hématologique

		-Vascularite lupique					(syndrome hémorragique)
Rituximab	Dose	1g/2semaine	-	-	-	-	-
	Indication	Atteinte hématologique (PTI)	-	-	-	-	-
Antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique)	Dose	100 mg /j	-	-	-	-	-
	Indication	Atteinte neurologique (AVC ischémique)	-	-	-	-	-
Inhibiteurs calciques (Diltiazem)	Dose	-	-	5 mg/j 3x/j	-	5 mg/j3x/j	60 mg 3x/j
	Indication	-	-	Atteinte vasculaire (phénomène de Raynaud)	-	Atteinte vasculaire (phénomène de Raynaud)	Atteinte vasculaire (phénomène de Raynaud)
Larmes artificielles	Dose	-	-	-	/	-	-
	Indication	-	-	-	Syndrome sec oculaire	-	-
Traitement adjuvant (Kcl, calcium, vitamine D, IPP, acide folique)	Dose	/	/	/	/	/	/
	Indication	Prévention des effets secondaires de traitement	Prévention des effets secondaires de traitement	Prévention des effets secondaires de traitement	Prévention des effets secondaires de traitement	Prévention des effets secondaires de traitement	Prévention des effets secondaires de traitement
PTI : purpura thrombopénique immunologique (dans ce cas le PTI est secondaire à un LES tardif) ; MMF : Mycophénolate mofétil							

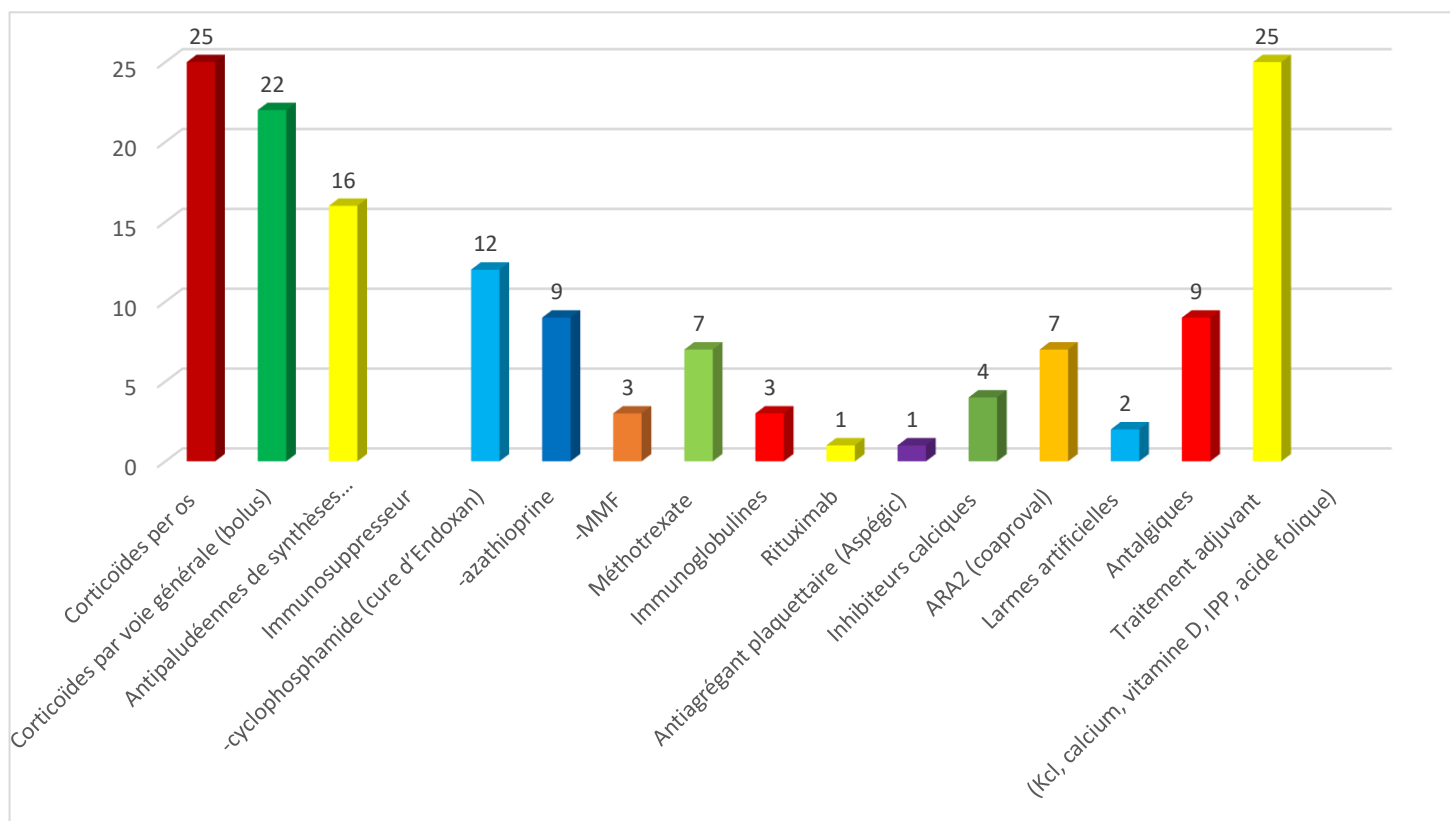


Diagramme 30 : Répartition des patients atteints de différentes connectivites selon le traitement

Commentaire :

Toutes les connectivites ont été traitées par les corticoïdes en plus du traitement adjuvant (100 %), les 03 cas de ScS ont été traités par corticoïdes à dose inférieure à 10 mg/jour vu le risque de crise rénale sclérodermique.

L'immunosuppresseur le plus utilisé est le cyclophosphamide administré dans 48% des cas suivi de l'azathioprine, du méthotrexate, du MMF, des immunoglobulines et enfin du rituximab.

L'hydroxychloroquine était utilisé chez environ les 2/3 des patients (64%), dont :

- + 100% des patients lupiques

- + 03 cas des connectivites avec atteinte articulaire ou cutanée :

- ☞ 01cas de SGS

- ☞ 01cas de MI

- ☞ 01 cas de CM

Les 04 cas (16%) dans les connectivites avec syndrome de Raynaud étaient mis sous inhibiteurs calciques.

❖ Evolution

Tableau XXXIII : Evolution à court terme

	LES	PR	ScS	SGS	MI	CM
Efficacité	100 % (traitement efficace à court terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à court terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à court terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à court terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à court terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à court terme chez tous les patients)
Tolérance	100% (tous les patients tolérés le traitement)	100%(tous les patients tolérés le traitement)	100%(tous les patients tolérés le traitement)	100%(tous les patients tolérés le traitement)	100%(tous les patients tolérés le traitement)	100%(tous les patients tolérés le traitement)

Tableau XXXIV : Evolution à moyen terme

	LES	PR	ScS	SGS	MI	CM
Efficacité	100 % (traitement efficace à moyen terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à moyen terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à moyen terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à moyen terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à moyen terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à moyen terme chez tous les patients)
Tolérance	84% (traitement toléré à moyen terme) 16% (infections urinaires à répétitions dû à la cyclophosphamide)	100% (tous les patients tolérés le traitement à moyen terme)	100% (tous les patients tolérés le traitement à moyen terme)	100% (tous les patients tolérés le traitement à moyen terme)	50% soit 1 cas (traitement toléré à moyen terme) 50% (infections urinaires à répétitions dû à la cyclophosphamide)	100% (tous les patients tolérés le traitement à moyen terme)

Tableau XXXV : Evolution à long terme

	LES	PR	ScS	SGS	MI	CM
Efficacité	62%(traitement efficace à long terme) 38% (rechute/poussée) : au moins 2 ans après -3 cas réhospitalisés pour poussée rénale sous traitement de fond(IS) retraité par bolus de corticoïde et cures de cyclophosphamide puis relais par l'azathioprine et corticoïdes per os - 1 cas réhospitalisé pour rechute cutanée (LES subaiguë) sous traitement de fond (hydroxychloroquine) retraité par bolus de corticoïde et cures de cyclophosphamide puis relais par MMF et corticoïdes per os -1 cas de décès après IRC et masse rétro-péritonéale suspecte	60%(traitement efficace à long terme) 40%(rechute) : au moins 7 ans après -2cas réhospitalisés pour rechute articulaire sous traitement de fond (méthotrexate) retraités par bolus corticoïde et association méthotrexate et biothérapie type anti-CD20	100 % (traitement efficace à long terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à long terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à long terme chez tous les patients)	100 % (traitement efficace à long terme chez tous les patients)
Tolérance	77% (traitement toléré à long terme) 23 % (infections urinaires à répétitions dû à l'IS « AZA ou MMF » traités les ATB)	100%(tous les patients tolérés le traitement à long terme)	100%(tous les patients tolérés le traitement à long terme)	100%(tous les patients tolérés le traitement à long terme)	50% soit 1cas (traitement toléré à long terme) 50%(1 cas de polymyosite : apparition des troubles digestifs dû à la azathioprine qui nécessite un traitement substitutif par MMF	100%(tous les patients tolérés le traitement à long terme)

Commentaire :

L'évolution à court terme et ainsi à moyen terme était favorable chez tous les patients à l'exception de quelques cas d'infections urinaires dues à l'intolérance de l'immunosuppresseur (cyclophosphamide).

Quant à l'évolution à long terme avec un recul d'au moins 02 ans, elle a été soldée par :

✚ 01 décès (04%) après évolution vers IRC terminale et la découverte d'une masse rétro-péritonéale suspecte ;

✚ 03 cas de rechutes (12%) dont :

- 02 cas avec rechutes articulaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous traitement de fond (méthotrexate) qui ont été retraités par des bolus de corticoïdes et une combinaison : méthotrexate – Rituximab (biothérapie type anti-CD20) ;
- 01 cas de rechute cutanée chez un patient lupique sous traitement de fond (hydroxychloroquine) retraité par des bolus de corticoïdes et des cures de cyclophosphamide avec relais par MMF et corticoïdes per os ;
- ✚ 03 cas de poussée rénale chez des patients lupiques (12%) sous traitement de fond (IS : AZA) retraités par des bolus de corticoïdes et des cures de cyclophosphamide avec relais par l'azathioprine et corticoïdes per os ;
- ✚ 01 cas ayant présenté des troubles digestifs mal tolérés à type de vomissements incoercibles (4%) dû à l'azathioprine imposant l'arrêt du traitement et sa substitution par de MMF chez un patient atteint de myopathie inflammatoire (PM) avec une bonne évolution clinique et une tolérance totale de MMF.
- ✚ 03 cas d'infections urinaires récidivantes (12%) dus à l'immunosuppresseur (azathioprine ou MMF) traités par les antibiotiques.

CHAPITRE VII
DISCUSSION

Nous avons rapporté dans cette étude 25 cas de connectivites sur une période de 28 mois. Il s'agit d'une étude observationnelle, unicentrique, rétrospective sur dossiers de malades hospitalisés au niveau du service de médecine interne de l'EPH de Laghouat.

La prévalence hospitalière de ces connectivites était de 0,6% dans notre étude. D'une manière générale, la prévalence de ces affections systémiques est globalement faible dans les différentes séries [97, 98,99].

-Aux USA, la prévalence était de 0.4%, ce qui est légèrement inférieure à celle retrouvée dans notre étude [97].

-En France, la prévalence était de 0.7%, ce qui est similaire à celle retrouvée dans notre étude [98].

-En Togo, la prévalence était de 0.19% ce qui est très faible par rapport à celle retrouvée dans notre étude [99].

Cette différence de prévalence peut s'expliquer par : la durée de l'étude, la zone géographique et les critères de classification utilisée [97, 98,99].

Les connectivites sont des pathologies de l'adulte jeune. L'âge moyen de nos patients était de $44,56 \pm 16.72$ ans avec des extrêmes [16 - 77] et un pic vers l'âge de 38 ans. Cette moyenne est comparable à celle des différentes séries retrouvées dans la littérature avec une moyenne d'âge autour de 40 ans [98, 100,101].

Nous avons noté une nette prédominance féminine dans notre étude avec un sex-ratio de 0,13 soit 7 femmes pour 1 homme. Cette constatation est identique à celle retrouvée dans l'étude épidémiologique faite au Sénégal [100]. Et proche de celle retrouvée en France et au Burkina Faso avec des sex-ratio à 0,11 : 9 femmes pour 1 homme et 0.16 : 6 femmes pour 1 homme, respectivement [98,101]. Ces résultats viennent confirmer que les connectivites sont l'apanage du sexe féminin.

Dans notre étude, le LES a été retrouvé chez 52% de nos patients. Il est de loin la connectivite la plus fréquente, suivi de la polyarthrite rhumatoïde (16 %) et la sclérodermie (12 %), ce qui ne rejoint pas les données de la littérature puisque dans les séries mondiales, la connectivite la plus fréquente est la PR suivie du LES dans certaines études ou de la SCS dans d'autres [102]. On peut expliquer cette différence dans notre série par la prise en charge ambulatoire de la majorité des patients atteints de PR alors que les patients atteints de LES en poussée sont systématiquement hospitalisés.

Le chevauchement entre les différentes connectivites a été noté chez 08 % des patients (02 cas) : le premier cas est celui d'une femme âgée de 69 ans présentant une PR + SGS, l'association la plus fréquente selon les données de la littérature [103]. Le deuxième cas était aussi une femme âgée de 44 ans présentant une dermatomyosite + PR pauci-symptomatique : atteinte articulaire

modérée sans destruction, anti-CCP +. Cette constatation est différente des données de la littérature car la présence d'anticorps anti-CCP est un facteur prédictif d'érosion articulaire et devrait être associé à une atteinte articulaire sévère [104]. Chez cette patiente la surveillance régulière devrait guetter la destruction articulaire.

Le retard diagnostique a été noté chez 52% des patients dans notre série (13 cas) dont 4 cas (16%) ont dépassé les 05 ans. Cela est due à une prise en charge incomplète dans le secteur privé où les patients ont été traités par des corticoïdes per os sans pour autant avoir étiqueté la maladie. Une enquête récente, faite aux Etats-Unis, révèle que la moitié des patients atteints de connectivites avaient attendu quatre ans et qu'ils avaient vu au moins trois médecins différents avant que le diagnostic n'a été posé [105].

Ces résultats illustrent les difficultés à poser un diagnostic immédiat dans ce type d'affection. Souvent d'ailleurs, le tableau clinique complet n'est pas présent d'emblée et les atteintes apparaissent fréquemment de manière séquentielle, décalées dans le temps [105].

Les manifestations cutané-muqueuses et articulaires ont été les principales circonstances de découverte dans 40 % des cas, suivi du syndrome œdémateux (OMI) (20%), ce qui est globalement comparable aux données de la littérature [106].

Les manifestations graves de la maladie à savoir l'atteinte neurologique et le syndrome hémorragique étaient plus rarement révélateurs de la maladie retrouvés respectivement dans notre série dans 4% ; 12% des cas. Le syndrome hémorragique était révélateur dans notre série dans 12% des cas, alors qu'il l'est exceptionnellement selon les données de la littérature dans moins de 2% des cas [2]. Cette différence peut être expliquée par un retard diagnostique chez ses 3 cas où la thrombopénie était restée longtemps quiescente puis s'est aggravée en l'absence de traitements.

Les manifestations cutané-muqueuses étaient les plus fréquentes dans notre série retrouvées chez 52% des cas, dominés par le rash malaire, les lésions érythémateuses diffuses et la sclérose cutanée retrouvés dans environ 23% des cas. L'atteinte ostéo-articulaire était en deuxième position chez 48% des patients avec à la tête les polyarthralgies retrouvées dans 58% des cas. Ces données sont difficiles à comparer aux données de la littérature internationale où l'on note une importante hétérogénéité des présentations cliniques entre les différents continents mais aussi au sein d'une même zone géographique [99, 100, 102,106].

L'atteinte systémique grave était retrouvée dans notre série dans environ 44% des cas, prédominée par l'atteinte rénale retrouvée dans 28% des cas, tous des lupiques, à type de glomérulonéphrite stade 03 dans environ 43% des cas. Cette atteinte représente 53% des lupiques ce qui rejoint les données de la littérature [107,108]. Elle est suivie par l'atteinte pulmonaire et l'atteinte hématologique qui étaient retrouvées chez 12% des cas. Enfin, l'atteinte du SNC et

l'atteinte cardiaque étaient rares, survenant chez 8 % des patients, soit 02 cas de LES : AVC ischémique pour le 1^{er} et myocardite pour le 2^{ème}.

L'atteinte pulmonaire était dominée par la PID et l'atteinte pleurale dans 40% des cas. Ce qui est identique aux données de la littérature [109].

Le purpura thrombopénique révélé par un syndrome hémorragique grave représente la seule atteinte hématologique grave (12%) de part son expression clinique. Ce constat rejoint les données de la littérature puisque le PTI secondaire aux connectivites se manifestant par un syndrome hémorragique représente 12-20% des cas [110].

L'AVC ischémique représente environ 04% des cas de connectivites dans notre série c'est-à-dire 8% chez les patients lupiques. Il est proche de celle retrouvée dans l'étude réalisée par Gaüzère L et al [108]. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature [111].

Dans notre série l'atteinte cardiaque était rare (08%) se résumant à une atteinte myocardique et une atteinte péricardique, ce qui est proche du pourcentage proposé par certains auteurs au cours du LES [112].

Dans notre série on a 03 hommes (soit 12%) dont 02 lupiques et un atteint de polymyosite, qui présentaient des manifestations cutané-muqueuses, articulaires et hématologiques pour les deux premiers, et des manifestations musculaires pour le 3^{ème} cas, sans atteinte viscérale grave, avec une évolution favorable à court et à long terme. Contrairement aux données de la littérature où le sexe masculin constitue un facteur péjoratif, avec la fréquence des atteintes viscérales graves, le caractère aigu des tableaux et le nombre important de décès dans la première année de suivi [77].

Le syndrome inflammatoire était positif dans 100% des cas de notre série. Ceci est justifié puisque tous les malades hospitalisés étaient en poussée. La dissociation CRP / VS était retrouvée dans la majorité des cas de LES. Les 02 cas de syndrome inflammatoire avec CRP et VS positifs (soit 15%) correspondaient à une atteinte séreuse associée : 01 cas de bisérite avec épanchement pleurale bilatérale et épanchement péricardique et 01 cas d'épanchement pleural bilatéral. Ce qui correspond aux données de la littérature [2].

Le bilan immunologique était demandé chez 100% des patients permettant de poser le diagnostic en fonction du contexte clinique, malgré le coût élevé, vu la prise en charge hospitalière de ces bilans à l'institut Pasteur d'Alger.

Les AAN étaient positifs chez tous les patients hors PR et PM, ce qui rejoint les données de la littérature [37].

Les anticorps anti-ADN natif étaient présent chez 100% des patients lupiques, ce qui témoigne de leurs hautes sensibilités alors que les anticorps anti-Sm n'étaient présent que dans 15% des cas témoignant de leurs sensibilités réduites [2].

Les FR et anti-CCP sont positifs chez 100% des patients atteints de PR dans notre étude, mais rappelons qu'ils peuvent être négatives dans 38 % des cas [104].

Les antigènes solubles spécifiques de ScS collaient parfaitement à la forme clinique correspondante : les anticorps anti-Scl 70 étaient positifs chez 33,3% des cas. Ils étaient tous porteurs d'une forme systémique diffuse. Les anticorps anti-centromères quant à eux, étaient positifs chez 66,6% des cas, tous de type sclérodémie systémique limitée. Ce qui correspond aux données de la littérature [96].

01 cas de dermatomyosite, chez qui un des nouveaux anticorps impliqué dans cette pathologie était positif (anti DMA5). Ce dernier est associé à un mauvais pronostic en raison de la progression rapide de la pneumopathie interstitielle [37]. Ce qui n'est pas le cas de notre patiente qui ne présente pas d'atteinte respiratoire. Cela devrait nous inciter à surveiller sa fonction pulmonaire de manière rigoureuse.

Le diagnostic était basé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques (radiographie thoracique 100%, échocardiographie 100%, échographie abdomino-pelvien 28%, TDM thoracique 12%, TDM cérébrale 4%, IRM cardiaque 4%) et histologiques (PBR 28%, BGSA 12%) chez 100% des patients. Les critères de classification peuvent être un outil intéressant qui aident au diagnostic en pratique courante, même si ces critères ont été développés dans un but épidémiologique afin d'homogénéiser les populations dans les essais cliniques [105].

Globalement il n'existe pas de traitement spécifique pour toutes les connectivites [2]. Dans notre série le traitement de première intention était basé sur une corticothérapie générale chez 100% des cas (88% bolus suivi d'un relais per os, 22% CTC d'emblée per os), associée à un traitement adjuvant dans tous les cas.

Les immunosuppresseurs (cures de cyclophosphamide) ont été utilisés chez 48% des cas associés aux corticoïdes avec relais par azathioprine chez 75% des patients et par MMF chez 25%.

Le MMF était prescrit d'emblée en relais au CYC chez 03 patients (12%) et en substitution chez un patient qui a mal toléré l'azathioprine.

Le méthotrexate a été utilisé chez tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 66.6% des cas de SCS pour la sclérose cutanée et 1 cas de dermatomyosite pour l'atteinte myogène (33%).

Les immunoglobulines ont été prescrites dans le cadre de l'urgence chez 12% des patients pour premièrement un syndrome hémorragique grave sur PTI secondaire (02 cas), avec une bonne évolution pour le 1^{er} cas. Quant au 2^{ème} cas, il nécessitait un traitement par rituximab et un relais par hydroxychloroquine. Et deuxièmement pour vascularite lupique avec douleur généralisé chez un patient, ayant bien évolué cliniquement à court terme.

L'hydroxychloroquine a été utilisé chez 100% des patients lupiques.

L'évolution à court et à moyen terme a été favorable chez tous les patients à l'exception de quelques cas d'infections urinaires post cyclophosphamide.

Quant à l'évolution à long terme avec un recul d'au moins 02 ans, elle a été soldée par :

- ✚ 01 décès (4%) après évolution vers IRC terminale et la découverte d'une masse rétro-péritonéale suspecte ;
- ✚ 03 cas de rechutes (12%) dont :
 - 2 cas avec rechutes articulaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous traitement de fond (méthotrexate) qui ont été retraités par des bolus de corticoïdes et une combinaison : méthotrexate – Rituximab (biothérapie type anti-CD20) ;
 - 1 cas de rechute cutanée chez un patient lupique sous traitement de fond (hydroxychloroquine) retraité par des bolus de corticoïdes et des cures de cyclophosphamide avec relais par MMF et corticoïdes per os ;
- ✚ 03 cas de poussée rénale chez des patients lupiques (12%) sous traitement de fond (IS : AZA) retraités par des bolus de corticoïdes et des cures de cyclophosphamide avec relais par l'azathioprine et corticoïdes per os ;
- ✚ 01 cas ayant présenté des troubles digestifs mal tolérés à type de vomissements incoercibles (04%) dû à l'azathioprine imposant l'arrêt du traitement et sa substitution par de MMF chez un patient atteint de myopathie inflammatoire (PM) avec une bonne évolution clinique et une tolérance totale de MMF.
- ✚ 03 cas d'infections urinaires récidivantes (12%) dus à l'immunosuppresseur (azathioprine ou MMF) traités par les antibiotiques.



CONCLUSION

Les connectivites ; anciennement appelées collagénoses ; sont des maladies auto-immunes non-spécifiques d'organes, ayant en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique, du tissu conjonctif.

Leur prevalence hospitalière dans notre service de médecine interne était de 0,6 %. Cette valeur depend globalement de la durée de l'étude, de la zone géographique, et des critères de classification utilisés. Ce qui nous ouvre la perspective d'une étude épidémiologique rigoureuse, prospective et de longue durée afin de refléter au mieux, non seulement, leur prévalence hospitalière mais la prévalence globale de cette entité à Laghouat.

Leur prise en charge diagnostic dans notre service est globalement rigoureuse, et colle aux données de la littérature malgré les difficultés à l'accès aux examens complémentaires radiologiques ou anatomopathologiques.

Les critères de classifications internationales de chaque entité aident largement aux diagnostic positif en pratique courante, mais un grand nombre de diagnostic peut être posé devant la forte présomption clinique et biologique sans forcément coller à ces critères.

Les traitements vont dépendre du type de connectivite diagnostiqué. Toutefois, un traitement par corticoïde est le plus souvent mis en place en première intention, associé parfois à un médicament qui module l'immunité un immunosuppresseur ou une biothérapie.

Ces traitements permettent aujourd'hui de mieux contrôler l'évolution de ces maladies et améliorer ainsi le pronostic. Pour de multiples raisons, tenant à la fois à de meilleurs moyens diagnostiques et aux avancées thérapeutiques, le pronostic global des patients avec connectivite a changé au cours des dernières années, permettant d'envisager une rémission durable dans un large pourcentage de cas comme constaté dans notre étude.



Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gabay C, So A. Les connectivites, une affaire de spécialistes ? Revue Médicale Suisse – ww w.revmed.ch – 13 mars 2013
- [2] Mouthon L, Hansik TH, Vialland J. médecine interne. 2ème édition .Paris :MED.LINE .2019 ; P197 -198
- [3] Wong, M YW, El Omar E.Gastrointestinal Tract Manifestations of Connective Tissue Disorders. Reference Module in Biomedical Sciences 2019.
- [4] Hachulla, E. (Connectivites : quel bilan initial et quel suivi ? JMV-Journal de Médecine Vasculaire.2018 ; 43(2), 75–76.
- [5]. Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, Clinique et diagnostic. Elsevier. juillet 2015 ; 10:14-220
- [6] Lassoued K, Coppo P, Gouilleux-Gruqrt V, place des anticorps anti-nucléaires en pratique clinique .Reanimation.2005 ; 14:651-656
- [7] Chary valckenaere I, Imagerie de la polyarthrite rhumatoïde. La lettre de rhumatologue. Mars 2011 ; 5:1-5
- [8] Zufferey P, Becce F, rôle de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde. Elsevier .2014 ; 10:585-9
- [9] Just N. Pneumopathies interstitielles diffuses associées aux connectivites. Réalités Thérapeutiques en Dermatovénéréologie # 229.Janvier 2014 ; 14:15-22
- [10] Elkettani S. Profil épidémiologique de lupus érythémateux disséminé dans un cabinet libéral de médecine interne.revue de médecine interne. 2017 April ; 75:6-7
- [11] Zahir A. Protocol national de diagnostic et de soins" lupus systémique 'centre de référence par lupus, le syndrome des antiphospholipides et autre maladie .2017 (mise à jours en janvier 2019)
- [12] Dadoui S. profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique du lupus érythémateux systémique Hôpital militaire Moulay Ismail de Maroc [thèse du doctorat en médecine].Maroc : université Sidi Mohammed Ben AbdAllah faculté de médecine et de pharmacie ; 2016.14 P
- [13] Francés C. manifestations dermatologiques des lupus. Revue Rhumato.2013avril ; 10:87
- [14] Karkouch R, auto-immunité à médiation cellulaire : lupus et connectivites. Annales de pathologie.2017 octobre1 <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2017.10.012>
- [15] Guerne P. manifestations ostéo-articulaires dans les connectivites .Rev Med Suisse 2013 ; 9:542-8
- [16] Godene B. méningoencéphalites -atteintes neurologiques graves au cours des maladies systemique.Réanimation.2011 ; 20 :36

- [17] Khamnassi N, Haykel A. lupus érythémateux systémique révélé par pneumopathie interstitielle diffuse. *Pour Africain médical journal*.2015 ; 20 :80
- [18] Duxburg B, Rochat T. Pneumopathies interstitielles liées aux connectivites .*Revue Med suisse* .2015 ; 11:2170-5
- [19] Sobanski V et al. Hypertension pulmonaire et connectivites. *Revue du rhumatisme monographies* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2018.04.005>.
- [20] Aringer M et al. European League Against Rhumatisme 2019. Abstr : OP0020
- [21] Mayer O. lupus érythémateux systémique. Elsevier SAS 2004 ; 14:244-10
- [22] Bouras M. lupus érythémateux systémique : mortalité et facteurs de mauvais pronostic dans une série marocaine de 129 cas. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* .2014; 141-16
- [23] Varoquier C et al. Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot Sjögren .*Revue du rhumatisme monographies*. 2013 ; 80 :20–25
- [24] Cornec D, Perss D, Devauchelle V, Jouss-Joulin S, Varache S, Guellec D et al .*Syndrome de Sjögren primitif*. Elsevier Masson SAS. 2021 ; 10 :14-223
- [25] Haddani FZ, Youssoufi T, Majjad A, Guich A, Hassikou H. syndrome de Gougerot. *Rev mar Rhum*.2018 ; 45:3-13
- [26] Hakkoum F, Chbicheb S, Elwady. Syndrome de Gougerot Sjögren : manifestations buccales et prise en charge .*Med buccale chir buccale*.2011 ; 17:323-330
- [27] Alktarini I et al. Syndrome de Sjögren : quand le suspecter et comment le confirmer ?*revue Med suisse* .2016; 12:698-720
- [28] Frédéric B. troubles cognitivo-comportementaux et syndrome de Gougerot Sjögren. *Neurologie*. Septembre 2012 ; 15:150
- [29] Cornec D et al. L'échographie des glandes salivaires.*Rhumatos*.Février 2013 ; 10 :85
- [30] Boussoune G, Albiero A, Mouthon L .*sclérodermies systémique*. Elsevier Masson.2012 ; 7:1
- [31] Sibilia J. Sclérodémie systémique, Classification, physiopathologie et pronostic. *La Lettre du Rhumatologue*. février 2004 ; 299
- [32] Pelletier M et al. La sclérodémie systémique .une maladie méconnue. *rhumato*.2001 ; 4 : 1-4.
- [33] Hachullaf et al. La défaillance viscérale grave de la sclérodémie systémique. *Réanimation* .2005 ; 14:576-586
- [34] Protocole nationale de diagnostic et de soins. Sclérodémie systémique 2017(révision janvier 2020)
- [35] Hao Y, Hudson Baron M et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *ARTHRITIS and RHEUMATOLOGY*.2017 ; 69 :1067-1077

- [36] Paormoghim H et al. La sclérodémie systémique .*Arthritis Rheum*.2001 ; 43 :444-51
- [37] Salort-Campana E. Comment j'explore une myopathie inflammatoire ? *Pratique Neurologique – FMC* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2020.01.005>
- [38] Guerne P. Myosites : données actuelles sur la classification, le diagnostic et le traitement. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 : 718-27
- [39] AFM-Téléthon. Avancées dans les myopathies inflammatoires. Mai 2020. www.afm-telethon.fr
- [40] Guisa S, Matteia JP, Dominique F, Bendahanb D. Myopathies inflammatoires idiopathiques de l'adulte : critères de diagnostic et de classification. *Revue du rhumatisme monographies*. 2010 ; 77 : 99–102
- [41] Chakour R, Leimgruber P, Bart PA, Spertini F. Stratégies thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires. *Rev Med Suisse* .2009 ; 5 : 812-8
- [42] Serratrice G. Myosite à inclusions. Elsevier Masson .2009 ; 05 :17-190
- [43] Benveniste D.la myosite à inclusions. *Bull. Acad. Natle Méd*.2018 ; 202 : 91-103.
- [44] Benveniste O, Hilton-Jones D. International Workshop on Inclusion Body Myositis held at the Institute of Myology. Paris, on 29 May 2009, *Neuromuscul Disord* 201020 :414-21.
- [45] Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psy-chiatry* 2016 ; 87:1038–44.
- [46] Allenbach Y, Mammen AL, Stenzel W, Benveniste O. Immune- Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop : clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, Oct 14–16, 2016. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28:87–99.
- [47] Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies : inconstant exposure to statin. *Medicine* 2014 ; 93:150–7.
- [48] Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik J, Danoff SK, et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis Care Res* 2017 ; 69:263–70.
- [49] Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50:209–15.
- [50] Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome : pathogenic mechanisms. *Sem in Thromb Hemost*.2008 ; 34 : 236-50.

- [51] Foï s E. Le syndrome des antiphospholipides. Réalités Thérapeutiques en Dermato Vénérologie # 192.Décembre 2009.Cahier 1
- [52] Meyer O. Syndrome des antiphospholipides. Elsevier Masson.2010 ; 30 :14-244
- [53] Sibilía J. Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de syndrome des antiphospholipides. La Lettre du Rhumatologue .juin 2002 ; n° 283.
- [54] Arnauda L,Mathiana A.Le ThiHuongaD , Costedoat-Chalumeau N.Amouraa Z. Syndrome des antiphospholipides et grossesse. La Revue de médecine interne . 2011 ;30 : S26–S30
- [55] Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a meta-analysis. J Rheumatol .2006; 33:2214-21.
- [56] Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. N Engl J Med. 1997 ; 337:154-60.
- [57] Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002 ; 346 : 752-63.
- [58] Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome : à european multicenter study of 114 patients. Am J Med 1994 ; 96 : 3-9.
- [59] Zuckerman E, Toubi E, Shiran A et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythematosus patients : a controlled prospective study. Am J Med 1996 ; 171 : 381-6.
- [60] Frances C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, BiousseV, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. Medicine 1999 ; 78:209-19.
- [61]Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 2006 ; 33:2379-82.
- [62] Moerloose P,Tirefort-Dimitrova Y, Noger F, Spycher-Elbes R.,Boehlen F. Syndrome des anticorps antiphospholipides : beaucoup de nouveautés. Rev Med Suisse. 2010 ; 6 : 298-301
- [63] Zuily S, Risse J, Dufrost V, Wahl D. Le syndrome des antiphospholipides .Cardiologie - Cardinale .janvier2017 ; 11 : 863
- [64]Benhamou Y, et al. Quelles sont les particularités thérapeutiques au cours du syndrome des antiphospholipides ? Revue des Maladies Respiratoires (2019), [https:// doi.org /10.1016/ j.rmr .2019. 05.017](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.05.017)

- [65] Perrin E. Connectivite Mixte : mise au point. Revue Médecine & Hygiène du mois d'avril 2003
- [66] Bandt M. Syndrome de Sharp et connectivites indifférenciées. Revue Médecine & Hygiène Mise à jour 2014-2015.
- [67] Hayem G. Connectivites mixtes .Elsevier Masson.2008 ; 10 :14-244
- [68] Colina G, Nunesb H, Hatronc PY, Cadranel J, Tillie I, Wallaert B. Étude des pneumopathies interstitielles diffuses de la connectivite mixte. Elsevier Masson Revue des Maladies Respiratoires .2010 ; 27 :238-246
- [69] Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, Galuska L, Csípo I, Vègh J, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). Rheumatol 2005 ; 44:656
- [70] Masseur A. La grossesse au cours des maladies auto-immunes .2018 ; 8 :83-90
- [71] Hachulla E, Launay D. Complications maternelles graves des maladies systémiques auto-immunes. Réanimation .2007 ; 16 :393-402
- [72] Mesfarm R, Kechidas M, Choabene R, Hammamil K.grossesse et maladies auto-immunes .La revue de medecine interne.2018 ; 39 :A228-A229
- [73] Cooper et al. Polyarthrite Rhumatoïde. La revue de medecine interne.2005 ; 46 :1830-39
- [74] Quartier P. Maladies inflammatoires du collagène chez l'enfant .trait EMC pédiatrie-maladie infectieuse .2003 ; 4 :10-78
- [75] Cimaz R, Descloux E. Pediatric antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2006; 32:553-73.
- [76] Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid syndrome in pediatrics. Rheum Dis Clin North Am 2007; 33:499-523.
- [77] Diadie S, Diallo S, Seck NB, Diatta BA, Diop A, Ndiaye M, Diallo M, Ly F, Niang S, Dieng MT, Kane A. Les connectivites chez l'homme. P122
- [78] Ben Dhaou B, Derbali F, Aydi Z, Baili L, Boussema F, Ketari S, Kochbati S, Cherif O, Rokbani L. Particularités de la sclérodermie systémique chez l'homme. LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; 90 (08/09) : 641 – 645
- [79] Panel T , Ben Achour N , Boussetta R , Abid N , Gueddich EH , Ajili F, Louzir B. Particularités du lupus érythémateux systémique chez l'homme dans une population tunisienne. La Revue de Médecine Interne. June 2018 ; 39: 158
- [80] Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfel dY, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.Arthritis Rheum .2002;46:1019-27

- [81] Benveniste O .Nouvelle classification des myosites, maladies rares du muscle : une étape déterminante vers un meilleur diagnostic et des traitements personnalisés. revue JAMA. septembre 2018
- [82] Groza M et al. Caractéristiques des myopathies inflammatoires idiopathiques chez les patients âgés. Revue de médecine interne.2018 ; 39 :226-227
- [83] Oulder J. polyarthrite rhumatoïdes sujet âgé .Revue Med suisse.2010 ; 6:542-6
- [84] Witrand AR. La polyarthrite Rhumatoïde de sujet âgé. Elsevier : 2019 ; 19 :1-19
- [85] Desnielle C. Myopathies du sujet âgé .la lettre du neurologue.2017 ; 4 :1-4
- [86] Zulfiqr A, ElAdali A, Montin A,Pennaforte J .Le lupus systémique d'apparition tardive chez le sujet âgé :à propos d'un cas et revue de la littérature . issue 93.june 2016 ;16:136-138
- [87] Chebbi W, Ben Salem W, Klii R, Kessomtini W, Jerbi S, Sfar M.Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du sujet âgé: caractéristiques cliniques et immunologiques .Pan African Medical Journal. 2015 ; 20:8
- [88] Alana M. Nevares MD. The University of Vermont Medical Center Dernière révision totale févr. 2020| Dernière modification du contenu févr. 2020
- [89] Daien C et al. Actualisation des Recommandations de la Société franc, aise de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 2019 ; 86 : 8–24
- [90] Haute Autorité de santé. Polyarthrite rhumatoïde Diagnostic et prise en charge initiale .Service des recommandations professionnelles et Service évaluation médico-économique et santé publique /Septembre 2007
- [91] Lazaro E, Richez C, Seneschal .Lupus érythémateux systémique .Elsevier Masson.2014 ; 10 :14-244
- [92] LIMAL N. Nouveautés dans la prise en charge du lupus. Revues générales Médecine interne réalités en gynécologie-obstétrique. Mai/Juin 2014 ; 173 :16-20....LES
- [93] Varache S, Devauchellepensec V, Jousse S, Saraux A. Comment prendre en charge un syndrome de Gougerot-Sjögren en 2010 ? Réalités en rhumatologie .Mars 2010 ; 61 :34-37
- [94] Cornec D et al. Syndrome de Sjögren primitif. EMC appareil locomoteur .2012 ;7(2) :1-15
- [95] Rossier V, Bart PA, Spertini F. Syndrome de Sjögren : enfin une nouvelle approche de traitement. Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 843-7
- [96] Elhai M, Avouac J,Kahan A,Allanore Y.Sclérodémie systémique .Elsevier Masson.2015 ;10 :14-245
- [97] HCUP Nis 2013.HCUP NEDS 2013, NHAMCS-OP 2011.

- [98] Herbland A, Balestrat E, El Zein I, Valentino R, Arimone Y, C. Meunier et al. Epidémiologie des connectivites en réanimation dans une population afro caribéenne : étude rétrospective en Martinique Paris 2008.
- [99] Noude Teclessou J, Saka B, Abila Akakpo S, Matakloe H, Mouhari-Toure A, Kombate K et al. Les connectivites en milieu hospitalier à Lomé: étude rétrospective de 231 cas. Pan African Medical Journal. 2018 ; 30:176.
- [100] Lèye YM, Ndiaye N, Diack ND , Ndour MA, Fall BC, Kâ W et al. Aspects épidémiologiques et diagnostiques des connectivites au service de Médecine Interne du CHUN de Pikine : analyse de 287 observations. RAFMI. 2017 ; 4 (2) : 22-25
- [101] Ouedraogo D , Korsaga-Some N , Zabsonne Tiendre beogo J, Tieno H , Kabore H , Niamba P. Les connectivites en pratique hospitalière à Ouagadougou (Burkina Faso). Médecine et Sante Tropicales. 2014 ; 24 : 271-274
- [102] Do SocorroTeixeira M, Barros M, Borges B, De Deus A, Moreira Almeida M, Ferreira HortecioVeras F, CardosoMendes L. Epidemiological study of patients with connective tissue diseases in Brazil. Tropical Doctor .October 2005 ; 35 : 206–209
- [103] Niasse M, Kane BS, Ndiaye AA et al. Severity of the Rheumatoid Arthritis in Sub-Saharan Africa: Study of 403 Senegalese Observations. Open Journal of Internal Medicine 2017;7 : 151-9.
- [104] Bas S. Utilité des anticorps anti protéines citrullinées dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse. 2005 ; 1 : 674-85
- [105] Zufferey P. Rôle du médecin interniste ou du généraliste dans le diagnostic et le suivi d'une collagénose Rev Med Suisse .2013 ; 9 : 564-8
- [106] Boncounkou K, Ouedraogo AR, Ouedraogo G.,Zabsonré J , Kambou B, Maiga M , et al..Vent Pulm .2017;25(8):19-23
- [107] Karras A. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé Presse Med. 2012 ; 41: 260-266
- [108] Gaüzère L, et al. Caractéristiques du lupus érythémateux systémique à La Réunion : étude rétrospective en population adulte au CHU de Saint-Denis. Rev Med Interne (2018)
- [109] Brillet PY, Mama N , Brauner M. Sémiologie de l'atteinte pulmonaire des connectivites. Journal de Radiologie .2008 ; 89(10) : 1438.
- [110] Michel M Lega JC, Terriou L , Les purpuras thrombopéniques immunologiques secondaires de l'adulte, Rev Med Interne, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.08.004>
- [111] Madrane S, Ribic C. Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique .Rev Med Suisse .2012 ; 8 : 848-53

[112] Chappuis S, Vogt P, Petitpierre S, Leimgruber A, Spertini F, Bart PA. Atteintes cardiaques dans les connectivites : l'exemple du lupus érythémateux systémique. Rev Med Suisse .2010 ; 6 : 804-11

LES ANNEXES

ANNEXE 01 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR.

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2–10 grosses articulations	1
1–3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4–10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 × normale) ou ACPA faiblement positif (1 à 3 × normale)	2
FR fortement positif (> 3 × normale) ou ACPA fortement positif (> 3 × normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1

❖ Un score supérieur à 6 permet de classer le patient comme PR

11 Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

- | | |
|--|---|
| - siège de WC surélevé | -poignée ou barre de baignoire |
| -siège de baignoire | - instrument à long manche pour attraper les objets |
| -Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts) | -instrument à long manche dans la salle de bains |
| - autres (préciser) : | |

12 Veuillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| - hygiène | - saisir et ouvrir des objets |
| -atteindre et attraper un objet | - courses et tâches ménagères |

- L'évaluation porte sur la semaine écoulée et porte sur 8 domaines, pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits.

-Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

-L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

-Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale.

ANNEXE 03 : Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003)

<p>Classe I :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Glomérulonéphrite lupique avec atteinte mésangiale minime -Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF
<p>•Classe II :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative -Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF
<p>•Classe III :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Glomérulonéphrite lupique focale (= touchant moins de 50 % des glomérules).
<p>•Classe IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Glomérulonéphrite lupique diffuse (= touchant plus de 50 % des glomérules) -Prolifération endocapillaire ± extracapillaire, typiquement avec des dépôts sous-endothéliaux, active (A) et/ou inactive (C), avec ou sans altérations mésangiales.
<p>•Classe V :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse -Dépôts sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires, en MO ou en IF ou en microscopie électronique. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules en microscopie optique
<p>Classe VI :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée -Plus de 90 % des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle.

❖ Pour les classes IV, on distingue également le caractère :

-SEGMENTAIRE (S) : si la majorité des glomérules sont touchés sur moins de 50 % de leur surface, ou

-GLOBAL (G) : si la majorité des glomérules sont touchés sur plus de 50 % de leur surface

ANNEXE 04 : Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LES d'après le comité ad hoc du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuropsychiatrique

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
1 Méninngite aseptique	1 Syndrome de Guillain-Barré
2 Atteinte cérébrovasculaire	2 Syndrome dysautonomique
3 Syndrome démyélinisant	3 Mononeuropathie
4 Céphalées	4 Myasthénie
5 Convulsions	5 Atteinte des nerfs crâniens
6 État confusionnel aigu	6 Plexopathie
7 Myélite transverse	7 Polyneuropathies
8 Mouvements anormaux	
9 Dysfonctions cognitives	
10 Troubles de l'humeur	
11 Troubles anxieux	
12 Psychose	

ANNEXE05 : Critères du lupus systémique EULAR/ACR 2017

Critères cliniques		PTS
Généraux	-fièvre	2
Cutanés	-Alopécie non cicatricielle	2
	-ulcérations orales	4
	- lupus cutané subaiguë ou discoïde	6
Rhumato	-synovites \geq 2ou douleur \geq 2articulations avec DM \geq 30min	6
Neurologiques	-confusion	2
	-psychose /délire aiguë	3
	-épilepsie	5
Séreuses	-épanchement pleural ou péricardique	5
	-péricardite aiguë	6
Hémato	-leucopénie < 4000/mm ³	3
	-thrombopénie	4
	- anémie hémolytique	4
Rénal	-protéinurie >0.5g/24h	4
	-LN classe II ou V	8
	-LN classe III ou IV	10
Critères immunologiques		
Anticorps anti-phospholipides	-IgG anti-cardiolipides>40GPL Ou IgG anti B2GP1>40UI ou Lupus anticoagulant	2
Anomalies du complément	-C3 bas ou C4 bas	3
	- C3 bas et C4 bas	4
Anticorps très spécifiques	-anti ADN double bris	6
	-anti Sm	6

Critère d'entrée : AAN positifs (IF) \geq 1/80

❖ Lupus Systémique défini si Score \geq 10

ANNEXE 06 : les critères American European Consensus Group (AECG) 2002

les critères américano-européens 2002 (AECG)

1. **Symptômes oculaires**
 - yeux secs depuis plus de 3 mois
 - sable dans les yeux
 - Larmes artificielles plus de 3 fois par jour
2. **Symptômes buccaux**
 - bouche sèche depuis plus de 3 mois
 - gonflement parotidien
 - liquides pour avaler les aliments secs
3. **S. objectifs d'atteinte oculaire**
 - Test de Schirmer ≤ 5 mm / 5 minutes
 - Score de van Bijsterveld (Rose Bengale ou vert de lissamine) ≥ 4
4. **S. objectifs d'atteinte salivaire**
 - Scintigraphie salivaire
 - Sialographie parotidienne
 - Flux salivaire $\leq 1,5$ ml/ 15 minutes

Vitali, *Ann Rheum Dis*, 2002, 61 (554-8)

5. **Signes histologiques**
sialadénite lymphocytaire focale (Focus score ≥ 1)
6. **Auto-anticorps**
anticorps anti-SSA ou anti-SSB ou les 2

SS primitif : 4 critères/6 avec n°5 ou n°6 ou 3/4 critères objectifs

❖ Pour porter le diagnostic de SGSp selon les critères AECG, il faut que le patient présente :

- **Quatre critères** parmi les critères de Tableau 2 dont au moins le critère immunologique (présence d'anticorps anti-SSA (Ro)/anti-SSB (La)) ou le critère histologique (infiltrat salivaire de grade 3 ou 4 selon Chisholm sur la BGSA) ; ou

- **Trois critères** objectifs parmi les critères suivants : Schirmer, vert de Lissamine pathologiques, flux salivaire non stimulé diminué, présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB, grade 3 ou 4 selon Chisholm sur la BGSA.

-Le diagnostic de SGS associé (secondaire) peut, quant à lui, être porté devant la présence d'un critère subjectif (sécheresse oculaire ou salivaire à l'interrogatoire) associé à deux critères objectifs [23].

ANNEXE 07 : Nouveaux critères American College of Rheumatology (ACR) 2016 de SGS

Item	Score
Focus score > 1	3
Anti-SSA/Ro +	3
Ocular staining score >5	1
Test de schirmer < 5mm/5mn	1
Débit salivaire < 0,1ml/min	1
Total	9
Un SGSp est défini par un score > 4/9	

ANNEXE 08 : l'ESSDAI (EULAR/ Sjogren's syndrome disease activity index)

Domaines	Poids	Pas d'activité (0)	Activité faible (1)	Activité modérée (2)	Activité élevée (3)
Signes généraux	3				
lymphadénopathie	4				
glandulaire	2				
articulaire	2				
cutané	3				
pulmonaire	5				
rénal	5				
musculaire	6				
Système nerveux périphérique	5				
Système nerveux central	5				
hématologique	2				
Biologique	1				

❖ Activité faible : 0 – 5 points ; Activité modérée : 5 -13 ; Activité élevée : Au-delà de 13

ANNEXE 09 : Facteurs prédictifs de lymphome non hodgkinien au cours du SGSp

• Clinique

- Parotidomégalie persistante
- Adénopathies périphériques (> 1cm, sauf > 2 cm pour les aires inguinales)
- Purpura
- Activité ESSDAI élevée au diagnostic

• Biologique

- Lymphopénie
- Cryoglobulinémie de type I ou II
- Fraction C4 du complément abaissé au diagnostic
- Présence d'un composant monoclonal (de type IgM principalement)
- Présence de facteurs rhumatoïdes IgM

• Histologique : (examen histologique de la BGSA)

- Focus score > 3
- Centres germinatifs

ANNEXE 10 : Score de Rodnan Modifié

	DROIT				GAUCHE			
Doigts	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Mains	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Avant-bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Cuisses	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Jambes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Pieds	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Face	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Face antérieure du thorax	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Abdomen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Ce score évaluant 17 points du corps par la simple palpation cutanée l'importance de son épaissement :

0 = épaisseur cutanée normale

1 = épaissement minime

2 = épaissement modéré

3 = épaissement sévère

ANNEXE 11 : Critères de classification de la crise rénale sclérodermique**A. Crise rénale aiguë sclérodermique hypertensive :**

1. Apparition d'une hypertension artérielle définie selon les critères suivants :

- a) Pression systolique ≥ 140 mmHg
- b) Pression diastolique ≥ 90 mmHg
- c) Augmentation de la pression artérielle systolique ≥ 30 mmHg
- d) Augmentation de la pression artérielle diastolique ≥ 20 mmHg

ET

2. Un au moins des cinq critères suivants :

- a) Augmentation du taux de créatinine d'au moins 50 % par rapport au niveau de base ou taux de créatinine ≥ 120 % de la valeur supérieure de la normale du laboratoire de référence
- b) Protéinurie $\geq 2+$ par bandelette
- c) Hématurie $\geq 2+$ par bandelette ou ≥ 10 globules rouges par champ
- d) Thrombopénie $< 100\ 000$ éléments/mm³
- e) Hémolyse définie par une anémie non liée à une autre cause avec :
 - (1) Schizocytes ou autres fragments de globules rouges retrouvés sur le frottis sanguin
 - (2) Augmentation du taux de réticulocytes

B. Crise rénale sclérodermique normotensives :

1. Augmentation du taux de créatinine > 50 % de la valeur de base ou taux de créatinine ≥ 120 % de la valeur normale supérieure du laboratoire de référence

Et

2. Un au moins des cinq critères suivants :

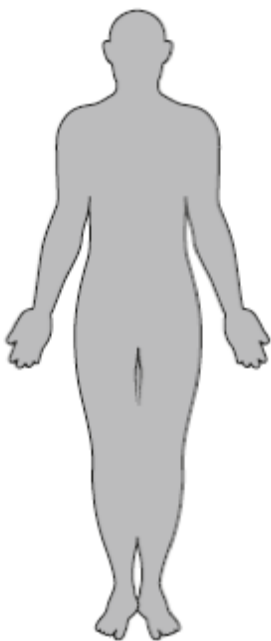
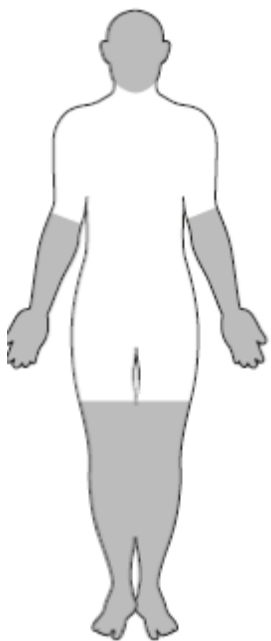
- a) Protéinurie $\geq 2+$ par bandelette
- b) Hématurie $\geq 2+$ par bandelette ou ≥ 10 globules rouges par champ
- c) Thrombopénie $< 100\ 000$ éléments/mm³
- d) Hémolyse définie par une anémie non liée à une autre cause avec :
 - (1) Schizocytes ou autres fragments de globules rouges retrouvés sur le frottis sanguin
 - (2) Augmentation du taux de réticulocytes
- e) Biopsie rénale montrant un aspect typique de crise rénale sclérodermique (microangiopathie)

ANNEXE 12 : Les nouveaux critères ACR/EULAR 2013 de classification de la sclérodémie systémique.

Domaines	Critères	Valeur
Sclérose cutanée des doigts s'étendant au-delà des MCP (critères suffisant)		9
Epaissement cutané des doigts	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie	4
Lésions pulpaire	Ulcère digital pulpaire	2
	Cicatrices	3
Télangiectasies		2
Anomalies à la capillaroscopie		2
Atteinte pulmonaire	HTAP	2
	PID	
Phénomène de Raynaud		3
Auto-anticorps spécifique de la ScS	Anti-centromères	3
	Anti-DNA topoisomérase I	
	Anti-RNA polymérase III	
≥ 9 ScS	Score total	

❖ Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

ANNEXE 13 : Classification en formes limitées et diffuses par Leroy

Sclérodermie systémique cutanée diffuse (40%)	Sclérodermie systémique cutanée limitée 60%
<ul style="list-style-type: none"> •Sujet jeune • Syndrome de Raynaud ayant débuté moins d'un an avant le début des signes cutanés (sclérose ou œdème) <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte sclérodermique acrale et proximale • Crissements tendineux • Atteinte précoce et significative des viscères : pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale oligurique, atteinte gastro-intestinale diffuse, atteinte myocardique <ul style="list-style-type: none"> • Absence d'anticorps anticentromère • Capillaroscopie : dilatations et destructions capillaires • Anticorps antitopo-isomérase I (30 % des patients) 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Raynaud depuis des années • Atteinte cutanée acrale : limitée aux extrémités (mains, pieds, avant-bras) et à la face, ou absente (forme limitée sine scléroderma) <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte tardive de la vascularisation pulmonaire (HTAP), avec ou sans pneumopathie interstitielle, calcinose cutanées, télangiectasies • Incidence élevée d'anticorps anticentromère (70-80 % des patients) • Capillaroscopie : dilatations capillaires le plus souvent sans zones désertes
<div style="text-align: center;">  <p>Cutanée diffuse</p> </div>	<div style="text-align: center;">  <p>Cutanée limitée</p> </div>

ANNEXE14 : Résumé des différents profils anatomopathologiques de MI.

	DM	PM	ASS/OM	MNAI	IBMs
Morphologie	Atrophie péri fasciculaire, fibres nécrotiques	Variabilité de taille et de forme des fibres, invasion partielle	Nécrose péri fasciculaire	Fibres nécrotiques	Vacuoles bordées, inclusions cytoplasmiques, dépôts amyloïdes, fibres COX_
Infiltrat	Périvasculaire, périnysial	Endomysial	Périvasculaire, périnysial	Absent ou endomysial minime	Endomysial
Type cellulaire	Macrophages, CD4+, cellules B	Macrophages, CD8+	Macrophages, cellules dendritiques	CD4+, CD8+	Macrophages, CD8+
CMH I (complexe majeur d'histocompatibilité de classe I)	Prédominante péri fasciculaire	Diffuse ou focale	prédominante péri fasciculaire	Diffuse ou focale	Diffuse
C5-B9 (complexe d'attaque membranaire C5-B9)	Dépôts capillaires et/ou sarcolemme		Dépôts capillaires	Dépôts dans fibres non nécrotiques	
IHC (immunohistochimie)	Non	Non	Non	Non	Inclusions positives
ME (microscopie électronique)	Inclusions tubulo-réticulaires dans les cellules endothéliales				Tubulo-filaments intranucléaires et cytoplasmique

ANNEXE 15 : CRITERES de BOHAN ET PETER, 1975 de MI

- 1 Déficit musculaire bilatéral et symétrique des ceintures scapulaire et pelvienne.
- 2 Élévation du taux sérique des enzymes musculaires (CPK++ ; transaminases, LDH, ou aldolases)
- 3 Triade à l'électromyogramme : potentiels moteurs courts et polyphasiques, fibrillations et décharges répétées à haute fréquence, ondes positives pointues.
- 4 Biopsie musculaire d'un muscle proximal caractéristique avec nécrose des fibres musculaires, foyers de régénération et infiltrats inflammatoires mononucléés.
- 5 Rash cutanés typiques (érythème liliacé des paupières, érythème en bande du dos des mains et des doigts, du pourtour unguéal, papules de Gottron).

CERTAINE : 4 critères ; PROBABLE : 3 critères ; POSSIBLE : 2 critères

- ❖ La polymyosite est certaine lorsque les 4 premiers critères sont présents.
- ❖ Le diagnostic de dermatomyosite requiert en plus la présence de signes cutanés.

ANNEXE 16 : Critères diagnostiques de dermatomyosite.

	Hoogendijk et al	Troyanov et al
Clinique	Début subaigu ou insidieux Déficit proximal et symétrique Signes cutanés (inconstants)	Faiblesse musculaire proximale symétrique Rash typique de dermatomyosite : rash ou papules de Gottron, ou rash héliotrope, érythème en bande calcifications sous cutanées dans la forme juvénile. (inconstants)
Enzymatique	Élévation des CPK	Élévation des enzymes musculaires sériques : CPK, ASAT, ALAT, LDH, aldolases
EMG	Syndrome myogène	Modifications spécifiques myopathiques
IRM	Hyper signaux sur séquence STIR	Hyper signaux sur séquence STIR
Auto-immunité	Ac spécifiques (Ac anti-JO1, Mi2. . .)	Présence d'anticorps spécifiques des myosites : antisynthétases, anti-Mi2 ou anti-SRP
Biopsie musculaire	Atrophie péri fasciculaire ; dépôt de C5b9 dans les capillaires, Infiltrat péri vasculaire (LyB, CD4+, CD8+)	Infiltrat inflammatoire avec atrophie péri fasciculaire ou phénomène de dégénérescence/régénérescence. dépôt de C5b9 dans les capillaires

ANNEXE 17 : Critères diagnostiques de polymyosite

	Hoogendijk et al	Troyanov et al
Clinique	Début subaigu ou insidieux Patient > à 18 ans Faiblesse musculaire proximale symétrique Pas de signes cutanés	Début subaigu ou insidieux Déficit proximal et symétrique Pas de signes cutanés ni de forme pédiatrique
Enzymatique	Élévation des CPK	Élévation des enzymes musculaires sériques : CPK, ASAT, ALAT, LDH, aldolases
EMG	Syndrome myogène	Modifications spécifiques myopathiques
IRM	Hyper signaux sur séquence STIR	Hyper signaux sur séquence STIR
Auto-immunité	Ac spécifiques (Ac anti-JO1. . .)	Présence d'anticorps spécifiques des myosites : antisynthétases. . .
Biopsie musculaire	Infiltrat péri nécrotique, et fibres envahies, expression diffuse de HLA classe 1	Infiltrat péri nécrotique, et fibres envahies, expression diffuse de HLA classe 1 Puis infiltrat inflammatoire de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et de macrophages

Ces deux classifications prennent en compte d'avantage de signes pour le diagnostic et permettent de façon générale un classement plus fin des MII. Par exemple, suivant la classification de Troyanov et Targoff :

- ❖ La MI est probable : si trois des six critères sont présents chez un patient
- ❖ Elle est certaine : si quatre des six critères sont présents,

ANNEXE 18 : Critères diagnostiques de la myosite à inclusions 2010

Caractéristiques cliniques et d'examens complémentaires	Classification	Caractéristiques histologiques
Compatible avec la MI Ê Infiltrats endomysiaux	MI définie histologiquement	- Fibres envahies - Vacuoles -Granulations marquées par le rouge Congo ou Crystal violet ou tau hyper phosphorylé (SMI-31) ou p62/SQSTM1 ou TDP-43 ou filaments de 15-18 nm
-Durée >6 mois - Âge >30 ans - EMG compatible -Faiblesse des quadriceps> fléchisseurs de hanche et - Faiblesse des fléchisseurs des doigts > abducteurs d'épaule	MI définie cliniquement	- Infiltrats endomysiaux ou -CMH de classe 1 sans -Granulations marquées par le rouge Congo ou Crystal violet ou tau hyper phosphorylé (SMI-31) ou p62/SQSTM1 ou TDP-43 ou filaments de 15-18 nm
-Durée >6 mois - Âge >30 ans - EMG compatible -Faiblesse des quadriceps > fléchisseurs de hanche ou - Faiblesse des fléchisseurs des doigts > abducteurs d'épaule	MI possible	- Infiltrats endomysiaux ou - CMH de classe 1 sans -Granulations marquées par le rouge Congo ou Crystal violet ou tau hyper phosphorylé (SMI-31) ou p62/SQSTM1 ou TDP-43 ou filaments de 15-18 nm.

ANNEXE 19 : Critères diagnostiques de myosite de chevauchement

Présence de PM ou DM associée à :	<ul style="list-style-type: none"> -Syndrome de Raynaud -Sclérodactylie, infiltration sclérodermique, calcinose sous cutanée, diminution de la mobilité du bas œsophage ou de l'intestin grêle. -Diminution à moins de 70 % de la DLCO, pneumopathie interstitielle sur imagerie -Lupus discoïde, présence d'anticorps anti-ADN natif et hypocomplémentémie, présence d'au moins 4 des 11 critères ACR du Lupus systémique -Syndrome des anti- phospholipides
Et/ou la présence d'au moins un des anticorps suivants	<ul style="list-style-type: none"> -Antisynthétases (Jo1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS) -Anti-SRP -Autoanticorps associés à la sclérodermie ou au syndrome de chevauchement (anti centromères, Scl70, ARN polymérase I/III, Pm-Scl, RNP (U1, U2, U3, U5) -Exclusion des anti-Mi-2 (DM), anti-SSA et anti-SSB

❖ Diagnostic de myosite de chevauchement s'il existe DM ou d'une PM et au moins un signe clinique extra musculaire et/ ou la présence d'autoanticorps cités ci-dessus.

ANNEXE 20 : Critères de classification du syndrome des antiphospholipides(SAPL) 2006.

1. Critères cliniques

❖ Thrombose vasculaire

-Au moins 1 épisode de thrombose veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel organe.

-La thrombose doit être confirmée par une méthode objective validée d'imagerie ou histologique.

-En cas de confirmation histologique, la thrombose doit être présente sans signe inflammatoire de la paroi vasculaire.

❖ Maladie obstétricale

-Une ou plusieurs pertes fœtales survenant à 10 semaines de grossesse ou plus, le fœtus étant morphologiquement normal sur les données ultrasoniques ou de l'examen direct du fœtus, OU

-Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 37e semaine de grossesse, suite :

- à une éclampsie ou à une pré -éclampsie sévère ;

- à une insuffisance placentaire documentée, OU

-3 avortements spontanés ou plus survenant avant 10 semaines de grossesse après exclusion de toutes les causes anatomiques ou hormonales maternelles et de toutes causes chromosomiques d'origine parentale.

➤ Critères biologiques

-Présence d'un anticoagulant circulant de type LA à au moins deux déterminations espacées d'au moins 12 semaines, OU

-Présence d'anticorps anticardiolipine (aCL de type IgG ou de type IgM) dans le sérum ou le plasma à des titres intermédiaires ou élevés (> 40 U GPL ou MPL, ou > 99e percentile) à deux occasions au moins espacées

d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode Elisa standardisée, OU

-Présence d'anticorps anti-b2GPI IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma (à un titre > 99e percentile) à au moins deux occasions espacées d'au moins 12 semaines utilisant une méthode Elisa standardisée.

❖ Le SAPL est défini par la présence d'au moins un signe clinique et un critère biologique (le diagnostic ne peut être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et la positivité des antiphospholipides).

ANNEXE 21 : Critères d'exclusion du SAPL primaire :

La présence de n'importe lequel de ces critères n'est pas compatible avec le diagnostic de SAPL primaire :

- éruption malaire ;
- lupus discoïde ;
- ulcération orale ou pharyngée (sauf ulcération ou perforation de la cloison nasale) ;
- arthrite franche ;
- pleurésie, en l'absence d'embolie pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque gauche ;
- péricardite, en l'absence d'infarctus myocardique ou d'insuffisance rénale marquée ;
- protéinurie supérieure à 0,5 g/j, due à une glomérulonéphrite par complexes immuns prouvée histologiquement ;
- lymphopénie inférieure à 1 000/ μ l ;
- anticorps anti-ADN natif, par radio-immunologie ou immunofluorescence sur Crithidia ;
- anticorps antiantigènes nucléaires solubles ;
- anticorps antinucléaires à un titre supérieur à 1/320 ;
- traitement connu comme inducteur d'aPL.

ANNEXE 22 : Critères préliminaires de classification du syndrome catastrophique (CAPS).

1. Atteinte objective de 3 organes, systèmes et/ou tissus au moins.
2. Développement simultané ou en moins de 1 semaine des manifestations.
3. Confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu.
4. Confirmation biologique de la présence d'aPL (LA et/ou aCL) à 2 reprises à 6 semaines d'intervalle (si inconnu antérieurement).

CAPS défini -4 critères présents

CAPS probable -4 critères présents, mais deux organes/tissus/systèmes

Ou -4 critères mais un seul dosage positif d'aPL

Ou -Critères 1, 2 et 4

Ou - Critères 1, 3 et 4 avec développement d'un 3e événement entre 1 semaine et 1 mois malgré le traitement anticoagulant

ANNEXE 23 : Affections et circonstances associées à la présence isolée d'anticorps antiphospholipides (sans complications thrombotiques ou obstétricales).

Maladies auto-immunes

2. Connectivites

- Lupus-like disease, lupus discoïde
- Connectivites mixtes/indifférenciées
- Polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren
- Sclérodémie systémique, polychondrite atrophiante

3. Autres

- Thrombopénie chronique auto-immune
- Thyroïdite auto-immune
- Myasthénie, sclérose en plaques
- Diabète insulino-dépendant

4. Affections malignes

- Tumeurs solides
- Thymome, carcinomes (localisations diverses)

5. Hématologiques

- Syndromes myéloprolifératifs, leucémies
- Lymphomes, gammopathies monoclonales

6. Prises de médicaments ou toxiques

- Procainamide, hydralazine, bêtabloqueurs, pénicilline et dérivés
- Quinine, quinidine, chlorpromazine et phénothiazines, hydantoïnes
- Interféron a (fortes doses)
- Intoxication éthylique
- Anti-TNF-a

- Contraception estroprogestative

7. Maladies infectieuses, notamment

- Syphilis, maladie de Lyme
- Tuberculose
- Endocardite infectieuse, infection à mycoplasmes, fièvre Q
- VIH, hépatite A/B/C, parvovirus B19
- Cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, viroses aiguës
- Paludisme, lèpre lépromateuse

8. Divers

- Vascularites « primitives »
- Maladie de Horton,
- Maladie de Takayasu
- Purpura rhumatoïde
- Spondylarthropathies
- Rhumatisme articulaire aigu
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Sarcoïdose
- Syndrome de Guillain-Barré
- Insuffisance rénale terminale
- Cirrhose hépatique, insuffisance hépatocellulaire aiguë
- Coagulation intravasculaire diffuse
- Athérosclérose accélérée

ANNEXE 24 : Les trois principaux critères ont été publiés en 1987. Il s'agit des critères d'Alarcon-Segovia, des critères de Sharp et des critères de Kasukawa.

Critères de Sharp	Critères de Kasukawa	Critères d'Alarcon-Segovia	Critères de Kahn
<p>A. Critères majeurs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Myosite sévère 2. Atteinte pulmonaire <ul style="list-style-type: none"> - DLCO < 70 % - HTAP - Lésions histologique vasculaires prolifératives 3. Raynaud ou hypomotilité œsophagienne. 4. Mains gonflées ou sclérodactylie 5. Anticorps anti-ECT ≥ 1/10 000 avec anti-RNP positifs et anti-Sm négatifs. <p>B. Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecie - Leucopénie - Anémie - Pleurésie - Péricardite - Arthrite - Névralgie du trijumeau - Rash malaire - Thrombopénie - Myosite modérée - Antécédent de main gonflée 	<p>A. Symptômes communs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Raynaud 2. Doigts gonflés <p>B. Anticorps anti-RNP</p> <p>C. Symptômes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De LES <ul style="list-style-type: none"> - Polyarthrite - Adénopathies - Rash malaire - Péricardite ou pleurésie - Leucopénie ou thrombopénie 2. De sclérodémie systémique (SS) <ul style="list-style-type: none"> - Sclérodactylie - Fibrose pulmonaire ou symptôme restrictif ou baisse de la DLCO - Hypomotilité ou dilatation œsophagienne 3. De polymyosite (PM) <ul style="list-style-type: none"> - Faiblesse musculaire - Élévation des enzymes musculaires - Tracé myogène à l'EMG 	<p>A. Critères sérologiques</p> <p>Anticorps anti-RNP > 1/6000</p> <p>B. Critères cliniques</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mains gonflées 2. Synovite 3. Myosite prouvée (biologiquement ou histologiquement) 4. Raynaud 5. Acrosclérose, avec ou sans sclérodémie proximale 	<p>A. Critère sérologique</p> <p>Présence de titres élevés d'anticorps anti-RNP, correspondant à des anticorps anti-nucléaires d'aspect moucheté, >1/ 2000</p> <p>B. Critères cliniques</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Raynaud 2. Synovite 3. Myosite 4. Doigts gonflés
<p>MCTD certaine si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 critères majeurs - Absence d'anti-Sm - anti-RNP ≥ 1/4 000 <p>MCTD probable si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 critères majeurs et anti-RNP ≥ 1/1 000 ou - 2 critères majeurs et un critère mineur et anti-RNP > 1/ 1 000 	<p>MCTD si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'au moins un des deux symptômes communs et - Anti-RNP + et - Présence d'au moins un signe d'au moins deux connectivites : LES, SS ou PM 	<p>MCTD si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère sérologique et - Au moins 3 critères cliniques (mais si 1, 4 et 5 sont présents, un des deux critères restants [2 ou 3] doit être présent). 	<p>MCTD si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère sérologique et - Raynaud et - Au moins 2 des 3 signes restants

ANNEXE 25 : Fiche de recueil des données

La République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière
EPH Laghouat
Service de médecine interne
Chef service : Dr Benmediouni
Fiche technique de mémoire

Encadreur : Dr Benmediouni

Nom de l'interne : Abiziane Halima

Thème de la thèse : Les Connectivites dans un service de médecine interne, Expérience de 2ans

Etat civil du malade

Nom : Age :

Prénom : sexe :

Profession :

Antécédents

Personnels :

- Toxique :
- Médicaux :
- Chirurgicaux :
- Allergique :

Familiaux :

Type de connectivite :

Circonstances de découverte :

Retard diagnostique

Atteintes des organes cibles :

- Peau
- Cœur
- Système nerveux périphérique
- Système nerveux central
- Poumon
- Rein
- Digestive

- ORL
- Autres

Type de l'attente :

- Peau :
- Cœur :
- Système nerveux périphérique :
- Système nerveux central :
- Poumon
- Rein
- Digestive :
- ORL :
- Autres :

Les examens complémentaires

I.Bilan biologique :

- ✓ Générale :
- ✓ Spécifique :

Bilan immunologique :

II.Imageries :

Traitement :

- ✓ Spécifique :
- ✓ Générale :
- ✓ Tolérance :

Evolution

- ✓ Date du diagnostic :
- ✓ Le recule :
- ✓ A court terme :
- ✓ A moyen terme :
- ✓ A long terme :

RESUME

Introduction

Les connectivites sont un groupe d'affections qui ont en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique, du tissu conjonctif. Elles sont de plus en plus diagnostiquées en Algérie. Cette étude avait pour objectif de déterminer la prévalence ainsi que le profil clinique, thérapeutique et évolutif des connectivites dans le service de médecine interne de l'EPH de LAGHOUAT afin d'initier des perspectives de recherche dans ce domaine.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle sur dossiers incluant 25 patients ayant présenté une connectivite, et ayant été hospitalisés dans le service de médecine interne de l'EPH de LAGHOUAT, sur une période de 28 mois (de septembre 2018 jusqu'à 2020).

Résultats

Au cours de cette période d'étude, un total de 4127 patients étaient hospitalisés au niveau du service de médecine interne. 25 cas ont été colligés avec un diagnostic de connectivites, soit une fréquence globale de 0,6%. Parmi eux, 22 femmes et 3 hommes soit un sex-ratio de 0,13 (7F/1H). L'âge moyen des patients était de 44.56 ± 16.72 avec des extrêmes allant de 16 à 77 ans. Les patients atteints d'une connectivite isolée étaient au nombre de 23 soit 92% des cas ; tandis que les patients porteurs d'un syndrome de chevauchement étaient beaucoup plus rares, retrouvés dans 8% des cas (02 cas). Les cinq principales connectivites étaient représentées par le LES (52%), la polyarthrite rhumatoïde (16%), les sclérodermies (12%), le syndrome de Gougerot Sjögren (8%), les myopathies inflammatoires (8%) et le syndrome de Sharp (4%). Les connectivites étaient révélées le plus souvent chez nos patients par des atteintes cutanéomuqueuses et ostéo-articulaires (40%). Sur le plan clinique, les principales manifestations cliniques des connectivites étaient les atteintes cutanéomuqueuses retrouvées dans 61.53% des cas de lupus érythémateux systémique ; la sclérose cutanée (100%) et le phénomène de Raynaud (66.66%) chez les patients ayant une sclérodermie systémique ; et une atteinte ostéo-articulaire (80%) chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ; l'atteinte musculaire proximale (100%) chez les patients ayant une myopathie inflammatoire et le syndrome sec oculobuccale (67%) chez les patients atteints de syndrome de Gougerot Sjögren. L'atteinte systémique grave la plus fréquente dans notre étude est l'atteinte rénale suivie de l'atteinte pulmonaire et hématologique puis de l'atteinte cardiaque et neurologique. Le bilan immunologique a été effectué chez tous nos patients. Pour le LES : anti-ADN natif (100%), anti-Sm (15.38%). Les FR et anti-CCP étaient positifs chez 100% des patients atteints de PR. Chez les patients atteints de SGS, les anticorps anti-SSA (100%), les anti-SSB (100%). Les anticorps anti-Scl 70 chez 33.33 % des patients atteints de ScS. Les anticorps anti-

RNP étaient positifs dans 100% des cas de connectivite mixte. Les anticorps anti-DMA5 de même que les anticorps anti-PL7 étaient présents chez 50% des patients atteints de myopathie inflammatoire (dermatomyosite). La corticothérapie générale reste le traitement de première intention surtout en présence de signes d'activités, associée parfois à un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie lors des complications systémiques. L'évolution à court et à moyen terme étaient favorable chez tous les patients à l'exception de quelques cas d'infections urinaires secondaire à l'immunodépression. Quant à l'évolution à long terme avec un recul d'au moins 02 ans, elle a été soldée par 01 cas de décès ; 03 cas de rechutes articulaires, cutanée et rénale.

Conclusion

Les connectivites semblent rares au niveau de la wilaya de LAGHOUAT avec une prévalence hospitalière globale de 0.6%. Une nette prédominance de la maladie lupique a été constaté. Elles sont plus fréquentes chez la femme jeune. La corticothérapie générale reste leur traitement de base. Celle ci est souvent associée à un traitement IS ou une biothérapie afin de permettre le sevrage cortisonique ou pour traiter une atteinte systémique grave.

Mots clés : Connectivites, Prévalence, Les anticorps, les corticoïdes, évolution.

ملخص

المقدمة:

التهاب الضامة هو مجموعة من الحالات التي تشترك في إصابة المزمنة لنسيج الضام. تشخيصهم يتحسن تدريجياً في الجزائر. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار هذه الامراض بالإضافة إلى تحديد اعراضها وطريقة علاجها وتطورها عبر الزمن على مستوى مصلحة الطب الداخلي لمستشفى العمومي لولاية الاغواط من أجل الشروع في وجهات النظر البحثية في هذا المجال.

الادوات والوسائل:

كانت هذه دراسة استرجاعية، وصفية، قائمة على الملاحظة الملفات تشمل 25 مريضاً يعانون من التهاب الضامة وهذا على مستوى مصلحة الطب الداخلي لمستشفى العمومي لولاية الاغواط على مدار 28 شهراً (من سبتمبر 2018 إلى 2020).

النتائج:

خلال فترة دراستنا، تم احصاء 4127 مريضاً على مستوى مصلحة الطب الداخلي. من بينهم، 25 مريضاً تم تشخيصهم كالمصابين بالتهاب الضامة، أي بمعدل تكرار إجمالي قدره 0.6%. من بينهم 22 امرأة و3 رجال، أي نسبة قدرها 0.13. اثنان متوسط عمر المرضى قدر ب 44.56 سنة \pm 16.72 مع السن أقصى 77 سنة وسن أدنى 16 سنة. المرضى الذين يعانون من التهاب الضامة المعزول 23 أي 92%. بينما المرضى الذين يعانون من التهاب الضامة المركب 2 أي 8%. حيث وجدنا خمسة انواع رئيسية: LES (52%)، يليها التهاب المفاصل الروماتويدي (16%)، تصلب الجلد (12%)، ثم SGS (8%)، وأخيراً اعتلال عضلي التهابي (8%) و CM (4%) غالباً ما تم الكشف عن التهاب الضامة عند مرضانا بإصابات الجلدية (40%) وكذلك التهاب المفصل (40%)، تليها متلازمة الودمة (20%). من الناحية الاعراض، كانت الاعراض الرئيسية لالتهاب الضامة هي إصابات الجلدية (61.53%) عند المرضى المصابين بLES. تصلب الجلد (100%) وظاهرة رينود (66.66%) في مرضى تصلب الجلد. إصابة العظام والمفاصل (80%) عند مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي. إصابة العضلات (100%) عند المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلي التهابي. متلازمة جفاف العين والدمع (67%) عند المرضى الذين يعانون من SGS. إصابة خطيرة الأكثر شيوعاً في دراستنا هي إصابة الكلى (28%) يليها الرئة (12%) وامراض الدم (12%) وأخيراً أمراض القلب (4%) والعصبية (4%). تم إجراء الفحص المناعي لجميع مرضانا، المرضى الذين يعانون من LES: الحمض النووي المضاد (100%)، anti-SM (15.38%). الأجسام المضادة لSSA (100%)، والأجسام المضادة لSSB (100%) عند المرضى الذين يعانون من SGS. الأجسام المضادة لScl 70 في 33.33% من المرضى المصابين بالتصلب الجلدي وأجسام مضادة لRNP في (100%) من المرضى المصابين بCM. تمثل الأجسام المضادة لDMA5 (50%) وكذلك الأجسام المضادة لPL7 (50%) عند المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلي التهابي (التهاب الجلد والعضلات). يمثل العلاج بالكورتيكوستيرويد العلاج الأساسي خاصة عند وجود علامات على النشاط المرض، وأحياناً يُضاف دواء ينظم المناعة (مثبط للمناعة) أثناء المضاعفات. كان تطور المرض خلال فترة زمنية قصيرة ومتوسطة المدى ملائم لجميع المرضى باستثناء حالات قليلة من التهابات المسالك البولية بسبب عدم تحمل مثبطات المناعة. أما بالنسبة للتطور طويل الأمد مع متابعة لا تقل عن سنتين، فهناك حالة وفاة واحدة (4%)؛ 3 حالات انتكاسية (12%) المتمثلة في حالتين من انتكاسات المفاصل وحالة انتكاسية جلدية؛ 3 حالات إصابة كلوية (12%).

استنتاج:

التهاب الضامة هو مرض نادرًا في ولاية الاغواط، حيث ان LES يمثل المرض المتواجد بنسبة كبيرة. يصيب خاصة فئة الشباب. يمثل العلاج بالكورتيكوستيرويد العلاج الأساسي لهذا المرض، وغالباً يُضاف له دواء ينظم المناعة (مثبط للمناعة) او علاج حيوي يسمح للمريض بتوقف عن تناول كورتيكوستيرويد او أثناء المضاعفات.

الكلمات المفتاحية: التهاب الضامة، مدى انتشار، الأجسام المضادة، الكورتيكوستيرويد، التطور.

Abstract

Introduction

The Connective Tissue Diseases (CTD) are a group of conditions that have in common a diffuse, inflammatory and chronic damage of connective tissue. They are increasingly diagnosed in Algeria. The aim of this study was to define the prevalence as well as the clinical, therapeutic and evolutionary profile of CTD in the internal medicine department in Laghouat hospital in order to initiate research perspectives in this area.

Material and methods

This is a retrospective, descriptive, observational study, on patient files, including 25 patients who presented CTD, and who were hospitalized in the internal medicine department of LAGHOUAT hospital, over a period of 28 months (from September 2018 until December 2020 included).

Results

During this study period, a total of 4127 patients were hospitalized in the internal medicine department. 25 cases were enrolled with a diagnosis of CTD, with a prevalence of 0.6%. Among them, 22 women and 3 men, the sex ratio was 0.13 (7F / 1M). The mean age of the patients was 44.56 ± 16.72 with extremes ranging from 16 to 77 years. Isolated CTD was found in 23 cases (92% of cases); while patients with overlap syndrome were rarer, found in 02 cases (08% of cases). The five main CTD were represented by SLE (52%), rheumatoid arthritis (16%), systemic sclerosis (12%), Gougerot Sjögren syndrome (8%), inflammatory myopathies (8%) and Sharp (4%). CTD was most often revealed in our patients by cutaneous and osteo-articular damage (40%). From a clinical standpoint, the main clinical manifestations of CTD were cutaneous damage found in 61.53% of systemic lupus erythematosus cases; skin sclerosis (100%) and Raynaud's phenomenon (66.66%) in patients with systemic sclerosis; and the osteo-articular damage (80%) in patients with rheumatoid arthritis; proximal muscle involvement (100%) in patients with inflammatory myopathy and the dry eye syndrome (67%) in patients with Gougerot Sjögren syndrome. The most frequent serious systemic involvement in our study is renal involvement followed by pulmonary and hematological damage and then cardiac and neurological damage. The immunological assessment was carried out in all our patients. For LES: anti-native DNA (100%), anti-Sm (15.38%). Both FR and anti-CCP were positive in 100% of patients with RA. In patients with SGS, anti-SSA antibodies (100%), anti-SSB (100%). Anti-Scl 70 antibodies in 33.33% of SCS patients. Anti-RNP antibodies were positive in 100% of mixed CTD cases. Anti-DMA5 antibodies as well as anti-PL7 antibodies were present in 50% of patients with inflammatory myopathy (dermatomyositis) Systemic corticosteroid therapy remains the first-line treatment especially in the presence of signs of activity, sometimes associated with immunosuppressive therapy. or biotherapy for systemic complications. The follow up in Short- and medium-term was favorable in all patients except for a few cases of urinary tract infections secondary to immunosuppression. for the long-term evolution with a follow-up of at least 02 years, it resulted in 01 death; 03 cases of articular, skin and renal relapses.

Conclusion

Connectivity seems rare in the province of Laghouat in Algeria with an overall hospital prevalence of 0.6%. A clear predominance of lupus disease has been observed. They are more frequent in young women. General corticosteroid therapy remains their basic treatment. This is often associated with IS treatment or biotherapy to allow corticosteroid withdrawal or to treat serious systemic impairment.

Keywords: Connective Tissue Diseases, Prevalence, Antibodies, corticosteroids, evolution.