

## CONNECTIVITES

### PLAN

- Introduction
- **Lupus érythémateux systémique.**
  - définition
  - épidémiologie
  - pathogénie
  - clinique
  - biologie
  - formes cliniques
  - diagnostic positif
  - évolution – pronostic
  - traitement
- **Syndrome de Sjögren.**
- **Sclérodermie.**
- **Dermatopolymyosite.**
- **Vascularites.**

### 1 / Introduction-définition :

maladies systémiques ; les collagénoses. Connective Tissue Diseases

Groupe de maladies qui ont en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique, du tissu conjonctif, souvent par fabrication d'anticorps dirigés contre leurs propres tissus.

L'étiologie est en grande partie méconnue mais toutes les connectivites ont en commun un trouble du système immunitaire. Les maladies regroupées sous le terme de connectivite sont :

- **le lupus érythémateux systémique,**
- **la connectivite mixte (syndrome de Sharp),**
- **le syndrome de Sjögren ,**
- **la sclérodermie,**
- **la polymyosite / dermatomyosite,**
- **la polyarthrite rhumatoïde,**
- **les vascularites** (périartérite noueuse, micropolyangéite syndromes de Churg-Strauss, Wegener, Goodpasture, purpura rhumatoïde, Horton, Kawasaki, Takayasu).

L'évolution est chronique et émaillée de poussées inflammatoires. Elle est très variable en fonction de la connectivite et de la diffusion de l'atteinte organique

## **A/ Lupus Erythémateux systémique (L. E.S)**

### I- Introduction-définition :

Le L.E.S est une **maladie inflammatoire systémique** de cause inconnue, caractérisée biologiquement par la production de **multiples autoanticorps.**

Cette affection est caractérisée par un important polymorphisme clinique marqué essentiellement par des signes rhumatologiques, dermatologiques, hématologiques et néphrologiques

Le pronostic vital et fonctionnel peut être mis en jeu, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

### II- Epidémiologie :

- Sexe : 9♀ / 1♂.
- Age : pic durant la 3<sup>ème</sup> décennie chez des femmes en âge de procréer .
- Prévalence : rare. 15-60 / 100.000.

### III- Facteurs favorisants - pathogénie :

- **Génétique** : certains groupes HLA : HLA-A<sub>1</sub>, B8, DR3 et chez les caucasiens un lien avec DR2 et DR3.
- **Environnementaux** : Les ultraviolets , hormones sexuelles, médicaments ou substances exogènes, tabac sont capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la maladie.
- **Auto-anticorps** :
  - Le rôle pathogène direct de certains auto-Ac a été démontré.
  - Leur rôle supposé est le dépôt ou la formation in situ de complexes immuns (lésions rénales++).
- **Pathogénie** : complexe :
  - Hyperactivité des lymphocytes B → auto-Ac.
  - Déficit de tolérance des lymphocytes T.
  - Hyperproduction de cytokines IL-1 et IL-10 et IFNα.

### IV- Clinique :

Atteint de nombreux organes, évolue par poussées

#### **A- Signes généraux :**

- Fièvre : mais rechercher un foyer infectieux local ou général.
- Asthénie.
- Amaigrissement – anorexie.

#### **B- Manifestations cutanées :**

Inaugurales 1 fois sur 4.



### Lésions lupiques typiques :

- prédominant sur les zones exposées car « photosensibles »
- érythème en « vespertilio »** : nez et pommettes. Maculeux ou maculo-papuleux, rarement prurigineux, pouvant toucher le décolleté et les membres. (Érythème malaire en ailes de papillons plat ou soulevé qui épargne les plis nasogéniens)
- Lupus discoïde** : dans les formes chroniques. Erythème + squammes + atrophie séquellaire (avec alopecie).
- Erythème des faces d'extension** des coudes, des genoux, des muqueuses.
- Une alopecie diffuse ou focale** pendant les phases évolutives du LES.
- Une panniculite** peut entraîner des lésions nodulaires sous-cutanées (parfois appelée panniculite lupique).

### **C- Manifestations rhumatologiques :**

- Allant d'arthralgies intermittentes à une polyarthrite aiguë,
- Inaugurales 1 fois sur 2.
- souvent arthromyalgies peuvent précéder d'autres manifestations avant des années.
- parfois **oligo** ou **polyarthrite** vraie, fébrile, symétrique, aiguë ou subaiguë.
- Siège : MCP, IPP, carpe, genoux, chevilles.
- Non destructrice, exceptionnellement déformante (rhumatisme de Jaccoud).



### **D- Manifestations rénales :**

- Peut conditionner le pronostic vital
- Les manifestations fréquentes
  - × Souvent une protéinurie,
  - × Un sédiment urinaire anormal qui se manifeste par (des cylindres de globules rouges et des GB),
  - × Une HTA et un œdème.
- Atteinte glomérulaire, rarement tubulo-intersticielle et parfois vasculaire.
- Intérêt de la **PBR**.

#### **Classification de la glomérulonéphrite lupique (OMS 2004) : 6 classes**

Classe	Histologie	Description
<b>I</b>	<b>GNL mésangiale minimale</b>	Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
<b>II</b>	<b>GNL mésangio-proliférative</b>	Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF
<b>III</b>	<b>GNL focale</b>	Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra-capillaire intéressant <50 % des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux
<b>IV</b>	<b>GNL diffuse</b>	Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra-capillaire intéressant ≥50 % des glomérules, avec dépôts immuns. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand respectivement ≥ 50 % des glomérules atteints ont des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du flocculus glomérulaire
<b>V</b>	<b>GNL extra-membraneuse</b>	Dépôts immuns de localisation extra-membraneuse. Ce type de NL peut être associé à une prolifération endo- ou extra-capillaire ; on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV.
<b>VI</b>	<b>GNL scléreuse</b>	Plus de 90 % des glomérules sont détruits, complètement scléreux.

### **E- Manifestations neurologiques :**

- Essentiellement le système nerveux central.
- Clinique : crises convulsives, hémiplégie, monoplégie, méningite, troubles de la conscience, troubles de l'humeur, confusion, délire, un accident vasculaire cérébral ischémique, une hémorragie sous-arachnoïdienne.
- Intérêt de l'IRM cérébrale +++.

### **F- Manifestations cardiaques :**

- Péricardite (30%)
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Endocardite de Libman-Sacks : endocardite aseptique avec grosses végétations valvulaires, risque d'embolies artérielles.
- Insuffisance coronarienne : souvent iatrogène.

### **G- Manifestations respiratoires :**

- Pleurésie exsudative.
- Infiltrat bilatéral non systématisé.
- HTAP : rare.

### **H- Manifestations obstétricales**

Les manifestations obstétricales comprennent des pertes fœtales précoces et tardives.  
Chez les patientes porteuses d'Ac antiphospholipides, le risque de fausses couches à répétition est augmenté.

### **H- Autres atteintes :**

- Adénopathies, hépatomégalie.

- Une altération de la motilité intestinale résulte d'une vascularite des intestins .
- Thromboses.
- Syndrome sec.

### V- Biologie :

- syndrome inflammatoire biologique lors des poussées. Cependant, la CRP reste souvent peu élevée.
- Manifestations hématologiques : anémie inflammatoire, leucopénie fréquente et modérée (lymphopénie), thrombopénie (10-20%)
- Troubles de l'hémostase : en cas de présence d'anticorps antiphospholipide (15-35%). TCA allongé, présence d'un ou de plusieurs Ac antiphospholipide.
- Immunologie : différents auto-anticorps peuvent être retrouvés, de sensibilité et de spécificité variables

Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux (FAN)	98	0
ADN :		
- natif	70	+++
- dénaturé	70-100	0
Histones (H2A-H2B)	50-80	+ (médicament)
Nucléosomes (chromatine)	60-80	++
Sm	5-30	+++
U1RNP	30-40	+
Ro (SSA)	30	0
La (SSB)	10	0
Ribosomes	10-20	+
Cardiolipine/phospholipides	40	0

*Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anti cytoplasmes au cours du lupus érythémateux systémique*

### VI- Formes cliniques :

#### 1- Formes associées : Syndromes de chevauchement

- syndrome de Sjögren (syndrome sec)
- autres connectivites : connectivite mixte, sclérodermie, PR, dermatomyosite.
- Syndrome des AC anti-phospholipides (SAPL) : présence d'anticorps dirigés contre la membrane cellulaire (Anti-prothrombinase, anti-cardiolipine, anti bêta 2- glycoprotéines).

#### 2- Lupus et grossesse :

Risque accru pour la mère (poussée, néphropathie, HTA, prééclampsie, hémorragie du post-partum) et le fœtus (ABRT, mort fœtale in utero, prématurité, lupus néonatal)

#### 3- Lupus induit :

- principalement l'isoniazide, D-pénicillamine, B-bloqueurs. Guérison à l'arrêt du traitement.
- Oestroprogestatif : possible effet aggravant dans les formes sévères de lupus.

### VII- Diagnostic positif :

Repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

Critères de l'ACR : n'ont qu'un intérêt de classification et ne s'appliquent pas parfaitement à l'échelon individuel.

#### **Critères de l'ACR 1982 modifiés en 1997.**

1. Rash malaire (vespertilio)
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales (constatées par un médecin)
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques au moins (constatées par un médecin).
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/j ou > +++ ou cylindres cellulaires)
8. Convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique :
10. Anomalie immunologique :
  - a. anticorps anti-ADN natif ou
  - b. anticorps anti-Sm ou
  - c. taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)

**Diagnostic porté devant la présence de 4 critères.**

### VIII- Evolution - pronostic :

- Evolution en alternant poussées – rémission.
- **Formes bénignes** : atteinte articulaire et cutanée banale.
- **Formes graves** : atteinte viscérale (principalement rénale et du SNC). Taux de survie à 10 ans : 90%

## IX- Traitement :

### 1- But :

- A court terme : assurer le confort du malade.
- A moyen terme : prévenir les atteintes viscérales.
- A long terme : limiter l'effet iatrogène des traitements.

### 2- Moyens :

-Éviction l'exposition solaire (écran total, protection vestimentaire).

- AINS : dans les atteintes articulaires bénignes.

- Anti-paludéens de synthèse : hydroxychloroquine (Plaquenil®) : indiqué **dans tous les cas** car effet favorable sur les atteintes articulaire, cutanée et sur le profil lipidique et la mortalité.

- Corticoïdes : si échec aux AINS ou forme moyenne à sévère. 10mg/J ou moins de prednisone en l'absence d'atteinte viscérale. 0,5mg/kg/j puis dégression dans les formes viscérales moyennes (atteinte cardiaque ou oculaire) et bolus de corticoïdes (500mg sur 3 jours puis 1mg/Kg/j puis dégression) dans les atteintes rénales, neurologiques, hématologiques graves et dans les vascularites associées.

Les effets secondaires doivent être prévenus (règles hygiéno-diététiques, adjuvants).

- Immunosuppresseurs : dans les atteintes graves (néphropathie, neuropathie, atteinte hématologique grave).

Cyclophosphamide (Endoxan®), azathioprine (Imurel®), Mycophénolate mofétil (Cellcept®). Le méthotrexate peut être utilisé dans les formes articulaires rebelles.

- Biothérapies : Rituximab (anti-lymphocyte B CD20) dans certains cas réfractaires. Belimumab (anti BAFF) dans les formes sévères à forte composante auto-immune.

2- Cas particuliers :

- SAPL : aspirine 100mg/j + Plaquenil 400mg/j. AVK avec comme objectif INR à 3.

- Contraception : nécessaire en l'absence de rémission. Stérilet (mais risque infectieux), micropilule progestative, androcur. La grossesse n'est autorisée qu'en cas de rémission clinique.

## **B/ Syndrome de Sjögren (SS)**

- Introduction : maladie systémique caractérisée par une atteinte préférentielle des **glandes exocrines**, plus particulièrement les glandes salivaires et lacrymales.

- Epidémiologie : touche environ 0,2% de la population.

Deuxième connectivite derrière la P.R en termes de fréquence. **Large prédominance féminine.**

- Classification : SS primaire (isolé), SS secondaire (associé à une autre connectivite : lupus, PR, dermatomyosite)

- Clinique : atteinte **salivaire** (xérostomie ou sécheresse buccale : sensation de sécheresse accentuée en mangeant des aliments secs obligeant à boire pour avaler), atteinte

**oculaire** (xérophtalmie ou sécheresse oculaire : sensation d'irritation oculaire et de sable dans les yeux), parfois atteinte **respiratoire** (toux sèche), **cutanée** (peau sèche), parfois atteinte extra-glandulaire (vascularite cutanée, synovites, fibromyalgie).

- Examens complémentaires : test de **Schirmer** (bandelette graduée pour mettre en évidence la sécheresse oculaire), calcul du **flux salivaire**, bilan de l'auto-immunité à la **recherche d'anticorps** : FAN, anti-SSA et anti-SSB ; bilan inflammatoire (VS, CRP), **biopsie des glandes salivaires accessoires** (infiltrat inflammatoire).

- Traitement : principalement **symptomatique** : Larmes artificielles (Lacrinorm®, Siccafluid®), bonbons acidulés, pilocarpine qui stimule la sécrétion des glandes exocrines, **immunosuppresseurs** et **rituximab** (Ac anti-CD20) dans les formes très invalidantes ou viscérales.

## **C/ Sclérodémie systémique (ScS)**

- Introduction : maladie systémique caractérisée par une atteinte disséminée fibrosante du tissu conjonctif, caractérisée essentiellement par une **fibrose cutanée et vasculaire**.

- Epidémiologie : affection **rare**. Prévalence 10 / 100.000 habitants. Prédominance féminine.

- Étiopathogénie : inconnue. Facteurs environnementaux parfois retrouvés. Désordre immunologique entraînant des lésions des petits vaisseaux (endothélium) conduisant au final à une fibrose responsable des différents symptômes.

- Clinique : phénomène de **Raynaud** (95% des cas) souvent inaugural, sévère avec des ulcérations voire des amputations spontanées. **Sclérose cutanée** caractéristique de la maladie (sclérodactylie avec signe de la prière, microstomie et disparition des rides, atteinte ascendante des membres voire du tronc). **Atteinte rhumatologique** (polyarthrite, polyarthralgies, tendinites, faiblesse musculaire). **Atteinte digestive** (oesophagite sur mégaoesophage, malabsorption, constipation). **Atteinte pulmonaire** (fibrose interstitielle). Atteinte cardiaque (myocardique). Atteinte rénale (crise rénale sclérodémique, HTA rénovasculaire).

- Examens complémentaires : discret syndrome inflammatoire, **anticorps** : FAN et anti-Sc170 souvent positifs, capillaroscopie évocatrice (mégacapillaires).

- Évolution – pronostic : pronostic variable selon l'étendue de l'atteinte cutanée et la présence d'atteinte viscérale. Mais il s'agit d'une **affection redoutable, au taux de mortalité le plus élevé parmi les connectivites**.

- Formes associées : Sharp, Sjögren, Hashimoto, cirrhose biliaire primitive.

- Traitement : de **fond** (souvent décevant. Methotrexate voire imatinib). Essentiellement **symptomatique** (inhibiteurs calciques

pour le phénomène de Raynaud, AINS pour l'atteinte articulaire, IPP, prokinétiques gastriques et antibiotiques pour l'atteinte digestive).

## **D/ Polymyosite - Dermatomyosite (PM - DM)**

- **Introduction** : maladies systémiques caractérisées par une inflammation puis dégénérescence idiopathique des **muscles striés**.
- **Clinique** : **myalgies** à prédominance proximale (ceintures), **faiblesse musculaire**, altération de l'état général, Dans la dermatomyosite une **atteinte cutanée** se surajoute (érythème ± œdème palpébral et érythème de la face d'extension des doigts et au pourtour des ongles)
- **Paraclinique** : syndrome inflammatoire biologique, **élévation des enzymes musculaires** (CPK, LDH), tracé myogène à l'**EMG**, signal inflammatoire à l'IRM, **biopsie musculaire** et étude anapath (avec aspect histologique évocateur).
- **Traitement** : repose essentiellement sur la **corticothérapie**, 0,5 à 1mg/Kg/j pendant 1 mois puis dégression progressive. Permet souvent d'obtenir la rémission mais au prix de et/ou de corticodépendance. Dans ces cas, des traitements de fond peuvent être employés (méthotrexate++, azathioprine, anti-TNF, immunoglobuline IV).

## **E/ Vascularites**

- **Introduction** : **groupe** de maladies systémiques caractérisées par une **inflammation des parois des vaisseaux** sanguins. Certaines formes peuvent engager le pronostic vital.
- **Vascularites des gros troncs** :
  - ✓ maladie de **Horton** (sujet âgé, atteinte des carotides et des artères temporales avec risque de cécité),
  - ✓ artérite de **Takayasu** (femmes, atteinte de l'aorte et de ses branches, avec anévrismes et asymétrie des pouls des membres supérieurs).
- **Vascularite des artères de moyen calibre** :
  - ✓ **périartérite noueuse** (bruyante, parfois secondaire à une hépatite B, fièvre, HTA, polynévrite),
  - ✓ maladie de **Kawasaki** (syndrome lympho-cutanéomuqueux, fièvre + conjonctivite + chéilite + exanthème + adénopathie) améliorée par les AINS.
- **Vascularite de petits vaisseaux** :
  - ✓ granulomatose de **Wegener** (granulomes ORL et pulmonaires, présence d'Ac type ANCA),
  - ✓ **micropolyangéite**,
  - ✓ syndrome de **Churg et Strauss** (atteinte nasale, asthme, présence d'ANCA), purpura rhumatoïde (enfant, purpura, arthralgies, douleurs abdominales),
  - ✓ **cryoglobulinémie**,
  - ✓ maladie de **Behçet** (aphtose bipolaire, uvéite)

### Bibliographie

Cofer online.  
Le livre de l'interne en rhumatologie.  
Cours de DEMS Dr S.Slimani.  
Medline rhumatologie.  
(L.E.D) Vermont Medical Centre