

## **SOMMAIRE :**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LE SYNDROME DE SHARP</b>	
<b>A- GENERALITES.....</b>	<b>2</b>
A – 1 Historique et définition.....	2
A- 2 Epidémiologie.....	2
- La fréquence.....	2
- La race.....	2
- Le sex ratio.....	2
- L'âge.....	3
- L'étiologie.....	3
-La morbidité et la mortalité.....	3
- Les caractéristiques génétiques.....	3
A – 3- Physiopathologie.....	4
<b>B- SIGNES.....</b>	<b>4</b>
B- 1 – Cliniques.....	4
B- 1 -1 les circonstances de découvertes.....	4
B- 1-2 Phénomène de Raynaud.....	5
B- 1- 3 Infiltration des doigts.....	5
B – 1- 4 La polyarthralgie ou la polyarthrite.....	5
B -1- 5 les atteintes viscérales.....	6
a – Atteintes musculaires.....	6
b – Atteintes pulmonaires.....	6
c –Atteintes cardio-vasculaires.....	7
d –Atteintes digestives.....	8
e – Atteintes neurologiques.....	8
f – Atteintes rénales.....	9
g – Atteintes glandulaires.....	9
B -2 – paracliniques.....	11
B -2 – 1 Biologie.....	11



a – syndrome inflammatoire.....	11
b – hémogramme.....	11
c – bilan rénal.....	11
d – dosage des enzymes musculaires.....	11
e – dosage du complément sérique.....	11
g – Les examens immunologiques.....	12
f – bilan thyroïdien .....	12
B -2 -2 Imagerie.....	13
B – 3 histopathologie.....	13
<b>C- FORMES CLINIQUES.....</b>	14
C- 1 Connectivite mixte de la femme enceinte.....	14
C -2 Connectivite mixte de l'enfant.....	14
<b>D- DIAGNOSTIC.....</b>	15
D -1 Diagnostic positif.....	15
a – Critères diagnostiques de SHARP.....	15
b – Classification d'ALARCON SEGOVIA VILLAREAL.....	16
c – Critères de KASUKAWA.....	18
D – 2 Diagnostics différentiels.....	18
<b>E- PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT.....</b>	18
E- 1 Les objectifs du traitement.....	18
E – 2 Les moyens thérapeutiques.....	18
a – Moyens médicaux.....	18
b – Moyens chirurgicaux.....	21
c – Autres moyens thérapeutiques.....	21
E – 3 les indications thérapeutiques.....	21
E -4 Surveillance.....	22
E – 5 prise en charge d'une femme enceinte atteinte de syndrome de SHARP.....	23
<b>F – EVOLUTION ET PRONOSTIC.....</b>	24
<b>G – CONTROVERSES DANS LE SYNDROME DE SHARP.....</b>	24
<b>DEUXIEME PARTIE : LES OBSERVATIONS.....</b>	



<b>Première observation.....</b>	<b>26</b>
<b>Deuxième observation.....</b>	<b>33</b>
<b>Troisième observation.....</b>	<b>38</b>
<b>TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES – SUGGESTIONS.....</b>	
<b>A- LES COMMENTAIRES.....</b>	<b>43</b>
<b>I – Sur le plan épidémiologique.....</b>	<b>43</b>
<b>II – Sur le plan clinique et paraclinique.....</b>	<b>43</b>
<b>II – 1 les circonstances de découvertes.....</b>	<b>43</b>
<b>II – 2 Première observation.....</b>	<b>44</b>
<b>II – 3 Deuxième observation.....</b>	<b>47</b>
<b>II – 4 Troisième observation.....</b>	<b>49</b>
<b>B- LES SUGGESTIONS.....</b>	<b>53</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>55</b>

**Liste des tableaux :**

**Tableau 1 : la prévalence des manifestations cliniques au cours du syndrome de SHARP.....**

10

**Annexes :**

**figures : observation 3 .....**

56



**LISTE DES ABREVIATIONS :**

ACAN : anticorps anti-nucléaires.

ALAT : alanine amino –transférase.

ASAT : aspartate amino-transférase

ADN (DNA) : acide dexosyribonucléique

ARN (RNA): acide ribonucléique.

CCMH : concentration corpusculaire moyen en hémoglobine

CHU : centre hospitalo-universitaire.

CPK : créatine phosphokinase.

CRP : C -Reactive protein.

HLA : human leucocyte antigen.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

LDH: lactico- déshydrogénase.

TCA : temps de cephaline activée.

TNF: tumor necrosis factor.

TGMH : teneur globulaire moyen en hémoglobine.

VGM : volume globulaire moyen.

VSH : vitesse de sédimentation des hématies.





## INTRODUCTION

Le syndrome de SHARP appelé encore connectivite mixte est une entité associant des manifestations du lupus érythémateux systémique, de la sclérodermie, de la polymyosite, de la polyarthrite rhumatoïde, et caractérisée sur le plan immunologique par un titre élevé d'auto anticorps antiU1RNP. Le diagnostic, peu aisé, peut être établi selon un ensemble de critères diagnostiques dont celui d'ALARCON SEGOVIA VILLAREAL est actuellement le plus utilisé [1,2,3,4,5,6,7]

C'est une pathologie peu connue dans notre pays et notre étude rapporte les premiers cas décrits au centre hospitalier universitaire d'Antananarivo.

Ainsi, notre objectif est de :

- Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques de ces premiers cas malgaches de syndrome de SHARP.
- De mettre en évidence les difficultés cliniques et paracliniques rencontrées à Antananarivo pour établir le diagnostic de connectivite mixte.

Notre étude comporte trois parties :

- La première partie est axée sur un rappel sur le syndrome de SHARP ou connectivite mixte.
- la deuxième partie relate les observations cliniques des trois cas de syndrome de SHARP
- La troisième partie concerne les commentaires et les suggestions.



## **Première partie**

### **RAPPELS SUR LE SYNDROME DE SHARP**

## **A - GENERALITES**

### **A- 1 Historique et définition:**

En 1972, SHARP et coll. avaient suggéré l'existence des connectivites mixtes à différencier des autres maladies auto-immunes bien déterminées. A coté des formes typiques de connectivites existent certains tableaux cliniques impossibles à classer dans un cadre nosologique défini. Ces tableaux associent des symptômes ou des atteintes viscérales appartenant à différentes maladies. Le syndrome de SHARP est une entité qui associe des manifestations de lupus érythémateux disséminé, de la sclérodermie et de la polymyosite et d'arthrite rhumatoïde. Sur le plan biologique, elle est caractérisée par des titres élevés d'auto anticorps antinucléaires de type anti-RNP, et au plan clinique par l'absence ou par la rareté d'atteintes viscérales graves. Cette connectivite mixte est encore de diagnostic controversé, et reste actuellement discutée dans sa nosologie et dans son pronostic. Il faut noter que certains auteurs n'y voient qu'une forme clinique particulière de lupus érythémateux ou de sclérodermie. . [1,2]

### **A - 2 Epidémiologie du syndrome de SHARP:**

La fréquence :

La fréquence mondiale n'est pas encore estimée, mais au Japon, elle est de 2,7 cas pour 100 000 habitants. Aux USA, la prévalence serait plus élevée que celle de la dermatomyosite (1 à 2 cas pour 100 000 habitants) et moins élevée que celle du lupus (15 à 50 cas pour 100 000 habitants) [3].

La race:

La littérature suggère qu'il n'y a pas de protection spécifique liée à la race ou une tendance raciale dans la connectivite mixte. [2]

Le sex ratio:

On note une prédominance féminine, ce qui est typique des maladies auto-immunes avec un sex. ratio estimé à 1 :10 [2]. Le sex ratio du lupus érythémateux systémique dans une étude malgache est de 1 :11. [8]

L'âge :

Le syndrome de SHARP atteint les personnes âgées de 4 à 80 ans, avec un âge moyen de 37 ans mais il peut survenir chez les nourrissons. [9]

L'étiologie :

L'étiologie et la prévalence restent encore inconnues. [10]

Les facteurs incriminés dans le développement du syndrome de SHARP restent indéterminés. Il a été rapporté que des facteurs environnementaux peuvent intervenir dans la susceptibilité à développer une connectivite mixte ou une sclérodermie systémique [11,12]

Des agents infectieux, bactériens ou viraux, étaient suspectés comme facteurs contribuant à l'émergence de ces deux pathologies [13, 14,15]

La morbidité et la mortalité:

La mortalité est estimée entre 0 à 50%. Certains auteurs ont trouvé une mortalité à 7,6%. Les atteintes d'organes peuvent être sévères. 47% des patients présentent des atteintes rénales, 54% une pneumopathie restrictive. [2]

Les caractéristiques génétiques :

De grandes avancées ont été faites depuis quelques années dans la compréhension des rôles des facteurs génétiques dans les connectivites et il a été mis en évidence que la prédisposition génétique est probablement un facteur majeur dans la susceptibilité à développer la maladie et à son expression. Dans de nombreuses études, il a été mis en évidence l'association de l'haplotype HLA DR4 avec l'expression de l'auto-anticorps U1RNP dans la connectivite mixte [16]. L'HLA DR2 avait été également mis en évidence [5]

Il a été rapporté que les patients atteints de syndrome de SHARP ont un taux sérique plus élevé en tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) que les patients atteints de lupus érythémateux systémique [17]. Cela possède très probablement des bases génétiques depuis que l'haplotype DR4 était associé à une forte induction du TNF alpha [18]

Les cas suédois atteints de connectivite mixte ont l'haplotype MICA4/HLA-DRB1\*04/TNF1\* [19]

### **A- 3 Physiopathologie :**

Les mécanismes étiologiques et pathogéniques de la connectivite mixte restent inconnus mais certains auteurs ont suggérés l'existence d'une hyperactivité lymphocytaire B provoquant un taux sérique élevé d'auto-anticorps antiU1RNP et U170Kd. Les lymphocytes T seraient activés en présence d'auto-anticorps anti U170Kd-reactive T lymphocyte circulants dans le sang périphérique des patients atteints. On constaterait ensuite une modification apoptotique de l'antigène U1-70Kd. La réponse immune surviendrait contre l'auto modification apoptotique des antigènes. On noterait une association génétique avec le gène humain majeur d'histocompatibilité antigénique leucocytaire (HLA) DRB1\*04/\*15. Il y aurait une prolifération endothéliale vasculaire avec infiltration tissulaire étendue lymphocytaire et plasmocytaire. [3]

## **B SIGNES**

### **B 1 Cliniques**

#### **B -1- 1- Les circonstances de découvertes :**

La circonstance de découverte la plus fréquemment rapportée est constituée par les doigts boudinés donnant un aspect en saucisse des doigts [5]

Les manifestations cliniques sont caractérisées par trois éléments constants :

- phénomène de Raynaud.
- Infiltration des doigts ou doigts boudinés.
- Polyarthrites non destructrices.

Des atteintes viscérales de fréquence variable peuvent y être associées, mais le plus souvent sans gravité.

La présentation initiale du syndrome de SHARP est assez difficile à distinguer et comprend un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite et des lésions cutanées. Quand la maladie évolue, les caractéristiques cliniques du lupus érythémateux

systémique, de la sclérodermie, de la polymyosite ou de l'arthrite rhumatoïde tendent à survenir de façon séquentielle sur une longue durée. [5,20]

#### B -1 -2 : Phénomène de Raynaud :

C'est un acrosyndrome vasculaire témoignant de l'existence de troubles vasomoteurs des extrémités et intéressent essentiellement les mains et ou les pieds, plus rarement le nez ou les oreilles. C'est un phénomène paroxystique et transitoire permettant de la distinguer d'une cyanose permanente (acrocyanose) ou de l'ischémie digitale.

Le phénomène de Raynaud est de diagnostic clinique. Il survient par crise paroxystique intéressant un ou plusieurs doigts et est provoqué par le froid ou le stress. Trois phases surviennent alors successivement :

- une phase syncopale caractérisée par la décoloration paroxystique d'un ou de plusieurs doigts qui deviennent blancs, froids et hyposensibles. Cette phase est non douloureuse a une durée variable de quelques minutes à parfois plus d'une heure.
- Une phase asphyxique de durée ne dépassant pas habituellement trente minutes. Les doigts sont cyanosés et engourdis.
- Une phase erythermalgique : les doigts deviennent rouges et peuvent être douloureuses pendant quelques minutes.

Ce phénomène de Raynaud est souvent inaugural et peut précéder de plusieurs années les autres manifestations systémiques. L'évolution peut se faire vers l'acrosclérose.

#### B -1 -3 - : Infiltration des doigts :

Les doigts ont un aspect boudiné en saucisse très caractéristique, pouvant évoquer certaines formes de sclérodermie. Cet aspect peut parfois régresser en partie sous traitement. . [1]

#### B -1- 4 - La polyarthralgie ou polyarthrite:

Presque tous les patients ont une arthralgie mais 75% des cas présentent une arthrite franche. L'arthrite est non déformante mais des érosions osseuses et des

déformations articulaires ressemblant à celles au cours de l'arthrite rhumatoïde peuvent survenir.[1,10]. C'est une arthrite sensible aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [1]. On rencontre avoir dans certains cas des déformations de Jaccoud au niveau des mains et des pieds avec atteinte péri articulaire, laxité ligamentaire et capsulaire. [21]. Des érosions démontrées radiologiquement sont également fréquentes. Elles affectent principalement les articulations inter phalangiennes et carpo-métacarpiennes. L'évolution peut se faire exceptionnellement vers une arthropathie mutilante. [5,22] Une atteinte spinale est possible avec subluxation et peut être cause de décès [23,24] Au cours du syndrome de SHARP, une association entre les arthrites et l'haplotype HLA DR4 avait été mise en évidence. [25] Certains auteurs avaient mis en évidence de petits nodules péri-tendineux, fréquemment trouvés autours des coudes, mains et pieds. Histologiquement, ces nodules montrent une inflammation non spécifique et l'absence de la morphologie typique des nodules rhumatoïdes. [26]

#### B – 1 – 5 Les atteintes viscérales :

Tous les organes peuvent être atteints.

##### a - Atteintes musculaires :

La myalgie survient chez environ 50% des cas et se limite le plus souvent à des myalgies des muscles proximaux. Une faiblesse musculaire proximale est habituelle. Une myosite franche avec faiblesse musculaire, élévation des enzymes musculaires et une biopsie typique est rare. [27]. Parfois, l'électromyogramme montre une myopathie inflammatoire et la biopsie une dégénérescence des fibres musculaires avec infiltration interstitielle et périvasculaire faite de lymphocytes et de cellules sanguines. [5,10]

##### b- Les atteintes pulmonaires :

Les atteintes pulmonaires surviennent chez 75 à 80 % des cas de syndrome de SHARP [5,10].C'est une fibrose interstitielle diffuse, d'évolution lente. Elle est



rarement symptomatique. A la radiographie pulmonaire, on note une image infiltration interstitielle diffuse ou une pleurésie.

Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent surtout une baisse significative de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone. Cette anomalie peut se développer avant même que la maladie soit cliniquement évidente. [28,29]

La complication majeure est l'hypertension artérielle pulmonaire, et les patients atteints ont un pronostic plus sombre. Une insuffisance ventriculaire droite peut progresser rapidement. C'est une cause majeure de décès [30,31]

#### c- Les atteintes cardio-vasculaires :

Elles sont rares. L'atteinte cardiaque la plus fréquemment rencontrée est la péricardite.[1,28].L'hypertension artérielle pulmonaire constitue le symptôme le plus cliniquement significatif avec une prévalence estimée à 25% [28,32, 33]

Les anomalies du péricarde sont détectées à l'échographie cardiaque chez le tiers des cas. On trouve un épaississement du péricarde associé à un petit épanchement sans retentissement hémodynamique significatif. Rarement survient une tamponnade. Parfois, on note des épaississements verruqueux du feuillet antérieur de la valve mitrale simulant une endocardite de Libman-Sachs. [34]

Un syndrome coronarien aigu peut survenir et avait été décrit chez un adolescent atteint de connectivite mixte. [35]

Pour les atteintes vasculaires, l'aspect histopathologique rencontré chez les adultes et les enfants atteints est une vasculopathie proliférative étendue caractérisée par une prolifération intimale et médiale des petits et des grands vaisseaux comme l'aorte, les coronaires et pulmonaire ainsi que les vaisseaux rénaux.. [5,36] Certains patients développent une vasculopathie généralisée avec atteinte de plusieurs organes dominant le tableau clinique. Ce tableau est associé à une forte élévation de l'activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 [5,37]

De nombreux patients atteints de syndrome de SHARP possèdent un auto-anticorps anti-endothelial, lequel, dans certaines études ont une plus grande avidité pour l'endothélium activé par les cytokines tels le tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) [5,31]

#### d- Les atteintes digestives:

Dans les formes proches de la sclérodermie systémique, on peut avoir les manifestations digestives habituelles de la sclérodermie comme une dysphagie et un pyrosis résultant d'un apéristaltisme oesophagien, une pseudo obstruction intestinale, une colonisation bactérienne chronique du grêle, et une malabsorption[38]. La dysfonction oesophagienne est rencontrée chez 80% des patients dont 70% restent asymptomatiques. La radiocinéma et ou la manométrie oesophagienne sont les examens nécessaires pour le dépistage. [5]

Dans les formes frontières avec le lupus érythémateux systémique, une vascularite mésentérique ayant les caractéristiques de la vascularite lupique peut être observée. [39,40]

La littérature rapporte également la possibilité de survenue d'une hypertension portale au cours du syndrome de SHARP. [41]. Certains auteurs affirment que des perturbations immunologiques participeraient à son étiopathogénie [42, 43, 44, 45,46]

#### e- Les atteintes neurologiques :

L'atteinte neurologique la plus fréquemment rapportée est une neuropathie trigéminal sensorielle. On peut également rencontrer une céphalée d'allure vasculaire simulant une migraine. Des manifestations cliniques d'une méningite aseptique ainsi qu'une myélite transverse avaient été rapportées. Mais les complications neurologiques sont relativement rares. [5]

Une étude avait montré qu'une méningite aseptique associée à un taux élevé d'anticorps anti U1RNP peut toucher les patients atteints de lupus érythémateux systémique ou de connectivite mixte [47]. De fréquence variable, une comitialité, des troubles psychotiques, peuvent survenir. [2]

f- les atteintes rénales :

Les atteintes rénales surviennent seulement chez 10% des cas de syndrome de SHARP. C'est une atteinte modérée mais les patients peuvent décéder d'une d'insuffisance rénale terminale d'évolution progressive.

La biopsie rénale peut montrer une hypercellularité mésangiale, une glomérulonéphrite focale ou une glomérulonéphrite membraneuse, et moins fréquemment une glomérulonéphrite membranoproliférative [5]. L'histologie montre des dépôts glomérulaires d'IgG et de complément [48].

g- Les atteintes glandulaires :

La présence de syndrome de Gougerot-Sjögren semble particulièrement fréquente. . [1]. Une thyroïdite de HASHIMOTO peut également s'observer au cours du syndrome de SHARP [68]

Tableau 1 : Prévalence des manifestations cliniques au cours du syndrome de SHARP.

Signes cliniques	Prévalence (%)
<u>Musculo-squelettiques :</u>	
Arthrites	85
Myalgie	70
Nodules	40
Arthropathies de Jaccoud	30
Myosite	25
Erosions	20
<u>Peau et muqueuses :</u>	
Doigts boudinés	75
Rash	50
Ulcérations muqueuses	45
Sclérodactylie	40
Papules de Gottron	1
Erythème héliotrope	Rare
<u>Cardiovasculaires :</u>	
Phénomène de Raynaud	90
Hypertension artérielle pulmonaire	30
Péricardite	20
Myocardite	Rare
<u>Respiratoires :</u>	
Baisse du transfert du monoxyde de carbone	75
Pleurésie	30
<u>Gastro-intestinaux :</u>	
Baisse de la motilité oesophagienne	80
Malabsorption	Rare
<u>Neuropsychiatriques :</u>	
Neuropathie trigeminale	15
Méningite aseptique	Rare
<u>Système reticulo-endothelial :</u>	
Lymphadénopathie	50
Hépatosplénomégalie	25
<u>Rénaux :</u>	
Glomérulonéphrite	10
Crise hypertensive	Rare

P J Maddison. Mixed connective tissue disease : overlap syndromes. Baillière's clinical Rheumatology. 2000 Vol 14,1 :11-124

## **B- 2 Paracliniques**

### **B -2-1 Biologie**

#### **a- Syndrome inflammatoire :**

On note un syndrome inflammatoire avec une élévation de la vitesse de sédimentation des hématies. On mesure également le taux de C-reactive protéine

. A l'électrophorèse des protéines, l'hypergammaglobulinémie est habituelle allant 2 à 5g/dl.

#### **b- hémogramme :**

Une anémie et une leucopénie modérées surviennent chez 30 à 40% des patients. Les autres lignées sont exceptionnellement atteintes et on peut avoir une thrombopénie ou une anémie hémolytique auto-immune Si le patient présente toutes ces anomalies, la possibilité d'une leucémie doit être prudemment envisagée [2]

#### **c- bilan rénal :**

Une anomalie du bilan rénal peut être observée avec une augmentation de la créatininémie et une anomalie de l'ionogramme sanguin. On peut observer une protéinurie ou une hématurie en cas de néphropathie associée [2]

#### **d- Dosage des enzymes musculaires :**

En cas de myosite active les enzymes musculaires sont à un taux élevé : créatine kinase, aldolase, ALAT, ASAT, et lactico-deshydrogenase.

#### **e- Dosage du complément sérique :**

Le complément sérique est légèrement ou modérément diminué chez 25% des cas.

#### f- Bilan thyroïdien :

Une hyperthyroïdie, avec élévation du taux sérique de T4 et baisse du taux de TSH, peut être rencontrée avec à la phase initiale d'une thyroïdite de HASHIMOTO, ou une hypothyroïdie à un stade évolué. [68]

#### g- Examens immunologiques :

Sur le plan immunologique, l'élément caractéristique est la présence à taux élevé d'anticorps antinucléaire de type antiribonucléoprotéique. Elle est suspectée par une morphologie mouchetée de l'immunofluorescence. Leur spécificité sera confirmée par la détection d'auto-anticorps agissant directement contre la protéine 70KDA des U1 RNP à titre élevé à plus de 1 :1000. [1,5,31,38]. La présence d'auto-anticorps anti-U1RNP est apparemment non limitée au syndrome de SHARP mais peut être observée dans d'autres connectivites. [5,49]

Chez les patients atteints de connectivite mixte, les ACAN sont notés dans environ 100% des cas, l'auto-anticorps anti-RNP chez 90 à 100% des cas, les anticorps anti-centromère dans moins de 10% des cas. [50,51]

On peut noter une forte corrélation positive entre le taux sérique d'anticorps anti-endothélial et le taux d'immunoreacting endothelin-1, suggérant que l'élévation du taux des vasoconstricteurs sériques et des substances mitogènes peut être secondaire à des atteintes vasculaires d'origine auto-immune. Les lésions endothéliales sont rapportées comme accroître la transcription du gène de l'endothélin-1 dans les cellules endothéliales. Un taux sérique élevé d'endothelin 1 était détecté chez les patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire. [28]

Les anticorps antiDNA natif sont habituellement négatifs, occasionnellement positifs chez certains cas de syndrome de SHARP. Les anticorps antiSm sont habituellement négatifs.

Il a été démontré également que les auto-anticorps anti U1RNA peuvent être un indicateur sérologique d'une fibrose pulmonaire dans le cadre d'une sclérodermie systémique chez les patients ayant des auto-anticorps anti-U1RNP. [52]

Excepté les anticorps anti-RNP et antiSm, ces bilans peuvent être négatifs ou positifs selon les caractéristiques des connectivites associée chez chaque patient. [2]

En cas de thyroïdite de HASHIMOTO associée, les taux sériques des anticorps anti-microsomaux et des anticorps antithyréoglobulines sont augmentés. [53]

### **B – 2 -2 – Imagerie :**

L'examen clinique initial doit comprendre :

- Une radiographie cardio-pulmonaire de face et de profil pour rechercher un syndrome intersitiel, une pleurésie ou une atteinte parenchymateuse
- Une exploration fonctionnelle respiratoire nécessaire pour étudier les fonctions ventilatoires des poumons
- Une étude de la motilité oesophagienne par le transit baryté, la manométrie oesophagienne ou la radio cinéma. Ces examens sont surtout utiles en cas de symptôme de sclérodermie associée.
- Une électrocardiogramme et une échocardiographie afin d'étudier les fonctions ventriculaires et l'état des valvules cardiaques, d'évaluer la pression artérielle pulmonaire, de rechercher des troubles du rythme cardiaque.
- Un scanner pulmonaire à haute résolution pour rechercher une fibrose pulmonaire.
- On pourrait demander d'autres examens d'imagerie selon les manifestations cliniques observées : IRM cérébrale, échographie rénale, radiographie des articulations. [2]

### **B -3 Histopathologie :**

Certains auteurs affirment qu'il n'existe aucun signe histologique spécifique du syndrome de SHARP par rapport aux autres connectivites [2]. Mais récemment, il a été mis en évidence que histologiquement, les lésions musculaires dans la connectivite mixte rassemblent à la fois les caractéristiques rencontrées dans la dermatomyosite qui

est une atteinte vasculaire et dans la polymyosite qui est une atteinte à médiation cellulaire. [54]

Des auteurs ont trouvée des follicules lymphoïdes dans la pièce de biopsie musculaire d'un patient atteint de connectivite mixte. Ils ont alors suggéré que les similarités morphologiques et immunohistochimiques entre les follicules lymphoïdes dans la biopsie musculaire et les tissus lymphoïdes communs indiquent la possibilité que les follicules lymphoïdes peuvent être une localisation de production active d'autoanticorps spécifique de la connectivite mixte. [55,56]

## **C – FORMES CLINIQUES :**

### **C -1 Connectivite mixte de la femme enceinte :**

La littérature rapporte que le pronostic d'une grossesse au cours d'une connectivite paraît plus réservé par rapport à une grossesse normale et que le développement fœtal peut être entravé par la maladie [57]

Le taux de fertilité n'est pas entamé au cours de la connectivite mixte ainsi qu'au cours du lupus érythémateux systémique selon une étude effectuée sur 31 patients enceintes atteintes de syndrome de SHARP, mais les pertes fœtales sont plus importantes au cours des poussées.[58]

La littérature rapporte le cas d'une femme atteinte du syndrome de SHARP et dont les deux grossesses et accouchements s'étaient normalement déroulés sous corticothérapie à faible dose de 5 mg/jour. Les deux nouveaux nés étaient nés à terme et en bonne santé et la patiente ne présentait pas de complication du post partum. [59]

### **C – 2- La connectivite mixte de l'enfant:**

Les connectivites sont rares chez l'enfant. [60].Une étude avait été faite sur 14 enfants atteints de connectivite mixte remplissant les critères de KASUKAWA Des similarités cliniques existent entre la forme de l'adulte et la forme de l'enfant. Au cours de l'évolution de la maladie, les signes de polymyosite ou dermatomyosite



disparaissaient alors que les signes de sclérodermie persistaient toujours. Tous les enfants avaient une atteinte de la motilité oesophagienne. [61]

Le syndrome de SHARP peut être révélé par une méningite lymphocytaire chronique chez l'enfant. [62]

## **D – DIAGNOSTIC:**

### **D – 1 Diagnostic positif:**

Plusieurs ensembles de critères diagnostiques sont proposés [2]. Elles sont successivement :

- les critères de SHARP (1972)
- les critères diagnostiques d'ALARCON SEGOVIA VILLAREAL.
- Les critères de KASUKAWA

#### **a - Les critères diagnostiques de SHARP (1972) :**

- la définition nécessite quatre critères majeurs associés à une forte positivité des anticorps anti U1 RNP de plus de 1 :4000 et en l'absence d'anticorps antiSm.
- Le diagnostic probable nécessite trois critères majeurs ou deux critères majeurs (surtout les trois premiers critères majeurs de la liste des critères) et deux critères mineurs associés à un taux d'anticorps anti U1 RNP supérieur à 1 :1000.
- Le diagnostic est possible avec trois critères majeurs sans les marqueurs sérologiques de la maladie ou si les anticorps anti U1 RNP sont supérieurs à 1 :100, deux critères majeurs ou un critère majeur et trois critères mineurs

Les critères majeurs :

- myosite sévère.
- Atteinte pulmonaire (la capacité de diffusion des poumons pour le monoxyde de carbone à 70% de la normale de l'hypertension

artérielle pulmonaire avec des lésions de prolifération vasculaire à la biopsie pulmonaire)

- Phénomène de Raynaud ou hypomotilité oesophagienne.
- Doigts boudinés ou sclérodactylie.
- Taux élevé d'anticorps anti U1 RNP (supérieur à 1 :10 000) avec anticorps antiSm négatif.

Les critères mineurs :

- Alopécie.
- Leucopénie.
- Anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl pour les femmes et inférieur à 12g/dl pour les hommes).
- Pleurésie, péricardite.
- Arthrites.
- Névralgie trigémينية.
- Rash malaire.
- Thrombocytopénie (inférieure à 100 00 par cc)
- Myosite modérée.
- Antécédents de doigts boudinés

#### **b - Classification d'ALARCON SEGOVIA VILLAREAL : [63]**

Critères sérologiques :

- Présence d'anticorps anti U1 RNP à plus de 1 :1600.

Critères cliniques :

- Oedème des mains.
- Phénomène de Raynaud.
- Acrosclérose.
- Synovite.
- Myosite (confirmée par les examens de laboratoire et la biopsie musculaire).

Les conditions : (a) : sérologique

(b) au moins trois des critères cliniques.

(c) association d'œdème des mains, phénomène de Raynaud et acrosclérose avec au moins un des autres critères.

### **c - Critères de KASUKAWA**

Le diagnostic requiert les trois conditions suivantes :

- 1- la positivité de un ou deux symptômes communs
- 2- la positivité des anticorps anti RNP.
- 3- La présence de un ou plusieurs des deux sur les trois catégories A, B, C suivants :
  - Des signes évocateurs de lupus érythémateux systémiques (polyarthrite, lymphadénopathies, érythème facial, péricardite ou pleurésie, leucopénie (moins de 4000/cc) ou thrombopénie (moins de 100 000/cc).
  - La découverte d'une sclérodermie systémique, sclérodactylie, fibrose pulmonaire, pneumopathie restrictive (capacité vitale à moins de 80%) ou réduction de la capacité de diffusion (moins de 70%), hypomotilité ou dilatation de l'œsophage.
  - Signes de polymyosite (faiblesse musculaire, augmentation des enzymes musculaires sériques (créatine kinase), signes pathologiques à l'électromyogramme.

Le symptôme commun est le syndrome de Raynaud et les doigts ou mains boudinés.

La performance de ces critères étaient évaluée par une étude et les résultats montrait que les plus fiables sont les critères d'ALARCON SEGOVIA et ceux de KAHN .Ceux

d'ALARCON SEGOVIA possèdent une sensibilité évaluée à 62,5% et une spécificité à 86,2% comparables à ceux des critères de KAHN. [64]

### **D -2 Diagnostics différentiels :**

Quelques affections de part leurs aspects cliniques peuvent rappeler la connectivité mixte. On peut les citer :

- La sclérodermie systémique
- Le lupus érythémateux systémique
- La polyarthrite rhumatoïde.
- la dermatomyosite

### **E - PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT : [1, 2,65]**

#### **E – 1- les objectifs du traitement :**

Le traitement a pour objectifs à court terme et à moyen terme de préserver les fonctions vitales du patient en cas d'atteinte viscérale grave et d'assurer le confort quotidien du patient et à long terme, de stabiliser la maladie et ses lésions, également de lutter contre les séquelles.

#### **E -2 les moyens thérapeutiques : [1,2]**

##### **a - Moyens médicaux**

##### **- Les corticostéroïdes :**

Les corticostéroïdes diminuent l'inflammation par diminution du volume et de l'activité lymphocytaire, par diminution de la migration des médiateurs de l'inflammation, également par baisse ou inversion de la perméabilité capillaire. A forte dose, après une période plus de 2 à 3 semaines, la fonction corticosurrénalienne est supprimée de façon réversible.

La posologie est variable selon l'intensité de la maladie. Elle est de 1 à 2mg / kg de poids corporel/jour par voie orale chez l'adulte pendant quelques semaines, à diminuer

progressivement par la suite selon l'évolution de la maladie. La posologie est la même chez l'enfant. Parfois, cette dose initiale est de 0,5 mg/kg de poids /jour.

Une forte dose en bolus de méthylprednisolone par voie veineuse peut être également administrée à 5 mg /kg/jour pendant trois jours à relayer par une dose moindre à 1mg par kg de poids/jour.

Il faut noter que les bénéfices sont supérieurs aux risques d'effets secondaires chez les femmes enceintes.

Une corticothérapie au long cours nécessite la prescription de traitement adjuvant incluant une supplémentation en calcium par voie orale, un régime alimentaire hyperprotidique et sans apport de sodium.

#### - les antipaludéens de synthèse :

L'hydroxychloroquine inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN ainsi que la synthèse protéique par interaction avec les acides nucléiques. Il possède des effets immunosuppresseurs variés et peut agir comme un anti-oxydant. Il interfère également avec la prostaglandine.

Le sulfate d'hydroxychloroquine à 200mg équivaut à 155mg d'hydroxychloroquine base et à 250mg de sulfate de chloroquine.

La posologie chez l'adulte est de 200 à 400mg par jour par voie orale. Elle est de 3 à 7 mg/kg de poids chez l'enfant sans dépasser 400mg mais il n'est pas recommandé au long cours chez l'enfant.

L'innocuité de l'hydroxychloroquine chez la femme enceinte n'est pas prouvée, donc il n'est pas indiqué chez la femme enceinte.

#### -Les immunosuppresseurs :

Plusieurs molécules immunosuppressives peuvent être utilisées :

-Le cyclophosphamide qui interfère avec la fonction normale de l'ADN par alkylation et entraîne également des modifications protéiques.

La posologie chez l'adulte est de 500 à 1000 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par voie veineuse chaque mois. La posologie est la même chez l'enfant.

-L'azathioprine inhibe le métabolisme des purines et la synthèse protéique de l'ARN et de l'ADN. Il interfère dans la mitose et le métabolisme cellulaire.

La posologie est de 1 à 2,5mg /kg /jour chez l'adulte et de 1 à 3mg/kg /jour chez l'enfant, le tout par voie orale.

L'azathioprine est dangereux chez la femme enceinte.

Au cours du traitement, il faut surveiller la fonction hépatique et rénale.

-Le methotrexate est un anti métabolite qui interfère avec l'enzyme dihydrofolate reductase lequel agit dans la déplétion des précurseurs de l'ADN et inhibe la synthèse de l'ADN et des purines, en particulier l'adénosine.

La posologie est de 5 à 30 mg par semaine par voie orale ou veineuse ou en sous cutanée. La posologie chez l'enfant est de 5 à 20mg /m<sup>2</sup> par semaine par voie orale ou veineuse ou en sous cutanée.

Il est dangereux chez la femme enceinte.

Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale et hépatique, ainsi que l'hémogramme

.Il est également toxique pour le système nerveux et les poumons.

#### - Les antihypertenseurs et les vasodilatateurs :

-Le nifedipine, inhibiteur calcique, entraîne une vasodilatation coronaire permettant l'augmentation de l'oxygénation myocardique, et une vasodilatation périphérique utile dans le syndrome de Raynaud.

La posologie chez l'adulte est de 10mg parfois jusqu'à 30 à 60mg /jour par voie orale sans dépasser 180mg/jour. Chez l'enfant, elle est de 0,25 à 0,5mg/kg de poids /jour.

Il est contre indiqué pendant la grossesse.

- l'enalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II. Il prévient la production de l'angiotensine II au cours d'une vasoconstriction par augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et par réduction de la sécrétion de l'aldostérone.

La posologie chez l'adulte est de 2,5 à 5mg /jour par voie orale en une à deux prises.

Elle est de 0,1mg/kg/jour par voie orale, chez l'enfant en une à deux prises.

Il est dangereux chez la femme enceinte.

-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Le Naproxène ou le Diclofenac. Ils soulagent les douleurs modérées, inhibent la réaction inflammatoire et la douleur en diminuant l'activité de la cyclooxygénase responsable de la synthèse des prostaglandines.

La posologie:

Naproxène : chez l'adulte : 500 à 1000mg / jour par voie orale

Chez l'enfant : 7 à 20 mg /kg par jour par voie orale.

Diclofenac : chez l'adulte : 100 à 200mg/jour.

Chez l'enfant : n'est pas indiqué chez les moins de 12 ans

Chez les plus de 12 ans : 2 à 3 mg /kg /jour par voie orale.

Ces anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas indiqués chez la femme enceinte.

-Les immunoglobulines en intraveineuses sont également une alternative au traitement et ont prouvé leur efficacité [65]

### **b - moyens chirurgicaux**

Aucun traitement chirurgical spécifique ne semble nécessaire.

### **c – Autres moyens thérapeutiques:**

La kinésithérapie articulaire et musculaire passive et active

Un régime hygiéno- diététique avec une bonne habitude de vie est nécessaire pour les patients. Il faut éviter notamment l'exposition au froid et s'habiller en conséquence pour limiter le phénomène de Raynaud. Il faut également éviter les exercices physiques violents et fatigants.

- La prise en charge du patient repose essentiellement sur une bonne relation médecin malade. Il est important d'éduquer le malade et son entourage sur sa maladie, de leur informer sur sa sévérité potentielle, les complications dues à la maladie ou au traitement qui peuvent survenir.

### **E – 3 Les indications thérapeutiques :**

Les indications thérapeutiques sont fonctions de la gravité et de l'évolutivité des atteintes viscérales.

-Dans le cas d'une forme mineure, la polyarthrite répond le plus souvent aux anti-paludéens de synthèses associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

-La survenue de complications viscérales rencontrées dans la maladie lupique comme la neuropathie centrale, la néphropathie, la polyserite, justifie la corticothérapie dont la posologie est fonction de la gravité des atteintes, à forte dose jusqu'au bolus de methylprednisolone au cours des poussées évolutives.

-Le phénomène de Raynaud est traité par des vasodilatateurs comme le nifedipine.

-Dans les formes à évolution sclérodermique, il est rapporté qu'aucune thérapeutique n'a fait la preuve de son efficacité. . [1]

-Les immunosuppresseurs sont utilisés dans les formes corticorésistantes.

-La kinésithérapie passive et active et la rééducation fonctionnelle sont indiquées dans les formes avec déformation et ankylose articulaire et ou musculaire

#### **E – 4 : Surveillance :**

Les éléments les plus importants dans la prise en charge des patients atteints de connectivite mixte sont une surveillance clinique et biologique régulière à la recherche d'un nouveau signe d'une nouvelle pathologie, une suivie stricte du traitement médical et enfin la recherche de signe d'une éventuelle poussée de la maladie.

La surveillance est régulière et dépend de la sévérité de la maladie et de ses manifestations cliniques. Il faut également surveiller la réponse et surtout la tolérance au traitement lequel est parfois toxique.

Il est fortement recommandé de faire régulièrement un hémogramme, un bilan hépatique et rénal, le dosage des enzymes musculaires, des examens immunologiques de contrôle.

Il faut faire régulièrement une échocardiographie, des explorations fonctionnelles respiratoires et une manométrie et transit oesophagienne.

. Cette prise en charge doit être multidisciplinaire et incluant un rhumatologue pour le suivi des patients. [2, 3]



**E-5 -Prise en charge d'une femme enceinte atteinte de connectivite mixte :**  
[56,58]

- Les patientes doivent être correctement informées sur les risques qu'elle et son enfant encourent.
- Ces femmes enceintes doivent être suivies régulièrement durant la grossesse et pendant le post-partum, par une équipe multidisciplinaire comprenant rhumatologue, obstétricien et neonatalogiste.
- En cas de rechute de la maladie sous traitement bien conduit, il ne faut pas hésiter à entamer un traitement plus agressif si cela s'avère nécessaire parce que la maladie en poussée peut être néfaste pour le fœtus que les médicaments.
- Les grossesses compliquées d'un début d'une rare connectivite a un pronostic particulièrement sévère. Dans ce cas, le traitement doit être rapidement institué et le suivi étroit et bien conduit.

**F- EVOLUTION ET PRONOSTIC:**

L'évolution à long terme de la connectivite mixte est très variable. Certains patients ne présentent jamais une complication grave, et la maladie se limite à la triade symptomatique de phénomène de Raynaud, doigts boudinés et polyarthrite non destructrice. C'est la forme mineure de la connectivite mixte selon certains auteurs.

Chez d'autres patients, l'évolution se fait vers l'installation des signes cliniques d'une connectivite bien déterminée comme le lupus ou la sclérodermie systémique avec leurs complications viscérales. C'est l'évolution la plus fréquemment rencontrée.

Enfin, la connectivite peut rester réellement intriquée constituant un véritable syndrome de chevauchement associant des localisations viscérales sévères des différentes connectivites. [1]

Le pronostic initialement bon de la connectivite mixte est nuancé par ce polymorphisme évolutif imprévisible. [1]

La survie est variable, certains auteurs ont trouvés une survie à 5 ans est de 96,4% et celle à 10 ans de 93,9%, une survie à 15 ans de 89,6%. C'est l'hypertension artérielle pulmonaire qui est la plus grande cause de décès au cours de la connectivite mixte.[3] affirmée par une étude sur 47 patients atteints de connectivite mixte laquelle avait montré que l'hypertension artérielle pulmonaire était la plus fréquente cause de décès.[66]. Les autres causes de décès sont le purpura thrombotique thrombocytopénique, le syndrome hémolytique et urémique, les atteintes cardiaque à type de myocardite, les infections notamment l'hépatite virale C, et le sepsis à staphylocoque [67]

Les complications dépendent de l'organe atteint et des effets secondaires du traitement. Les patients atteints de connectivite mixtes risques de contracter une infection, des atteintes cardio-vasculaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital, les complications rencontrés au cours du lupus, de la sclérodermie systémique et de la dermatomyosite ou de la polymyosite.

L'évolution sous traitement est en général favorable. [2]

## **G –CONTROVERSE DANS LE SYNDROME DE SHARP : [5]**

Certaines controverses ont été cependant mises en évidence dans le syndrome de SHARP :

- C'est une pathologie qui n'est pas toujours bénigne et répondant aux stéroïdes.
- Il peut être une transition vers une connectivite classique comme le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie systémique ou l'arthrite rhumatoïde.
- Ce syndrome manque de spécificité avec les auto-anticorps anti-U1 RNP.
- Il n'y a pas de rôle des anticorps anti-U1RNP dans la pathogénie de la maladie.

- La présence d'anti-U1 RNP est apparemment non limitée au syndrome de SHARP mais peut être observé au cours des autres connectivites.

L'atteinte organique peut être extensive et c'est la tendance générale à partir d'un tableau indifférencié. Ces patients peuvent éventuellement développer sans équivoque un tableau d'une connectivite classique comme le lupus érythémateux systémique ou la sclérodermie systémique.

## **Deuxieme partie**

### **LES OBSERVATIONS**



**OBSERVATIONS :**

De janvier 2000 à décembre 2005, trois cas de syndrome de SHARP étaient recensés sur le CHU d'Antananarivo.

**Première observation :**

Mme R, 42 ans, était hospitalisée le 12 février 2004 pour une polyarthralgie chronique.

**Histoire de la maladie :**

La maladie débutait en 2002 par l'installation progressive d'une polyarthralgie bilatérale, symétrique, fixe et permanente atteignant petites et grandes articulations des membres, avec quelquefois des fluctuations au niveau des grandes articulations. Cette polyarthralgie était d'évolution chronique sans rémission ni poussées, et limitait progressivement l'amplitude des mouvements articulaires et s'accompagnait de myalgie diffuse, de doigts boudinés, de limitation progressive de l'ouverture buccale, de dysphagie aux aliments solides lors du passage au tiers inférieur de l'œsophage. Quelquefois, elle présentait des aphtes buccaux. Ces symptômes se déroulaient dans un contexte fébrile non chiffré et à prédominance vespérale et de perte de poids progressive non chiffrée. Elle était alors depuis 2002 traitée pour un diagnostic de rhumatisme articulaire aigu et avait reçu 1mg /jour de prednisone tous les 15 jours.

A l'admission, elle se plaignait de polyarthralgie, de myalgie diffuse de sécheresse buccale permanente sans xérophtalmie.

Dans les antécédents, on notait :

- une douleur thoracique à type de point de côté en 2001, diagnostiquée comme une pleurésie, mais une ponction pleurale faite était alors restée blanche.
- Elle n'avait aucun autre antécédent pathologique particulier.

## Examen physique

### Les signes généraux

-A l'examen physique, elle était consciente et asthénique.

-La tension artérielle était de 100/80 mmhg, la fréquence cardiaque de 112 par mn, la fréquence respiratoire de 36 par mn. Elle était fébrile à 38°3C. La diurèse est conservée à 11/24 heures.

Poids était de 40 kg et l'indice de masse corporelle à 15.

Les conjonctives étaient relativement bien colorées et la langue peu humide. La patiente se plaignait de bouche sèche en permanence définissant une xérostomie.

Elle ne présentait pas de troubles du transit.

### Examen dermatologique:

L'examen cutané notait une sclérodactylie, une limitation de l'ouverture buccale avec stries de convergence labiale réalisant la bouche en gousset de bourse.

Les muscles jugaux sont étirés, et également la peau au niveau de la pyramide nasale était étirée.

Elle ne présentait ni aphte ni cicatrice visible. Elle n'avait pas de sclérose cutanée de la racine des membres, ni calcinose de la pulpe des doigts, ni télangiectasies, ni ulcération évolutives ni cicatricielle des extrémités. Elle présentait un phénomène de Raynaud évident,

### Examen musculo-squelettique :

Elle se plaignait de myalgies diffuses avec atrophie discrète des muscles des mollets. Il n'y avait pas de signe de myosite.

La force musculaire était cotée à 4 mais la patiente présentait une fatigabilité musculaire précoce, nette aux ceintures scapulaires et pelviennes.

On ne notait pas de signe d'arthrite ni d'ankylose articulaire.

Les mouvements de flexion des doigts étaient limités mais sans ankylose.

#### Examen cardio-vasculaire :

Les bruits du coeur étaient bien frappés et sans bruits surajoutés. Il n'y avait pas de signes d'insuffisance cardiaque. Les pouls périphériques étaient tous perçus.

#### Examen de l'appareil respiratoire :

La patiente présentait une tachypnée à 36/mn sans signe de troubles respiratoires et l'auscultation trouvait des râles crépitants fins à la base gauche du poumon sans signe de condensation évident.

Ainsi, cette femme de 42 ans présentait une polyarthralgie, une myalgie, une sclérodactylie d'évolution chronique dans un contexte d'altération de l'état général.

#### Les examens paracliniques :

- l'hémogramme montrait une hyperleucocytose modérée à 13600/mm<sup>3</sup>, une anémie microcytaire et hypochrome avec un taux d'hémoglobine à 8,8 g/dl,

VGM à 66,6µ<sup>3</sup>/l (normale entre 85 et 95)

TGMH à 22,6pg/l (normale entre 27 et 31)

CCMH à 338g/l (normale entre 320 et 360)

- Fer sérique bas à 3,80µmol/l pour une normale à de 6,6 à 30
- Ferritinémie à 63,25µg/l pour une normale entre 10 à 160
- Syndrome inflammatoire important avec une VS à 192mm à la première heure.
- Taux de C-Reactive Protein à moins de 6mg/l.
- Une insuffisance rénale sévère avec une créatininémie à 359µmol/l et une clearance de la créatinine à 11ml/mn, acide urique à 2 fois la normale, urée sérique à 2 fois la normale, absence de protéinurie de 24 heures, absence de microalbuminurie, la calcémie était normale.



- Cytolyse hépatique avec un taux d'ASAT à 3 fois la normale, un taux d'ALAT à 2 fois la normale, LDH à 2 fois la normale, Phosphatases alcalines à 2 fois la normale.
- Electrophorèse des protéines sériques : augmentation polyclonale importante des gamma globulines et hypoalbuminémie à 25,1g/l

#### Bilan immunologique :

- la recherche d'auto anticorps anti-nucléaires positive à 1/320 et ayant un aspect de fluorescence mouchetée.
- La recherche d'auto-anticorps anti-ADN natif est négative.
- La recherche d'auto-anticorps anti-antigènes nucléaires solubles est positive à plus de 80Uarb avec :
  - anticorps anti-SSA positifs à plus de 80Uarb,
  - anticorps anti-SSB négatifs,
  - anticorps anti-Sm positifs à plus de 80Uarb,
  - anticorps anti-RNP positifs à plus de 80Uarb,
  - anticorps anti-Scl 70 négatifs, anticorps, antiJo-1 négatifs
  - auto-anticorps anti-centromère négatifs.

L'histologie cutanée montrait un épiderme acanthosique et parakératosique. Il est séparé des glandes salivaires mixtes par du derme assez épais. Il existe un épaississement des faisceaux collagènes, homogènes. Ces résultats évoquaient une sclérodermie.

Une biopsie des glandes salivaires accessoires était demandée mais la pièce biopsique était ininterprétable histologiquement.

L'examen ophtalmologique montrait un segment antérieur apparemment normal, teste à la fluorescence négative. Au fond d'œil, le fond d'œil droit était d'aspect normal, le fond d'œil gauche montrait une papille normale mais notait une chorioretinite à prédominance juxta-papillaire et péri-maculaire.

Les examens d'imagerie :

- L'électrocardiogramme trouvait un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.
- Le cliché radiographique cardio-pulmonaire de face montrait une silhouette cardiovasculaire normale, une discrète condensation non rétractile du lobe inférieur gauche avec des opacités de type interstitiel. On ne notait pas d'anomalie osseuse.
- La radiographie des mains de face était sans anomalie et ne trouvait pas de remaniement osseux évident. Les rétractions sont probablement secondaires à une atteinte musculaire que osseuse.
- L'échographie cardiaque montrait une bonne echogenicité, l'absence de dilatation ou hypertrophie cavitaire, l'absence de valvulopathie, une bonne fraction d'éjection du ventricule gauche, concluant à une échographie cardiaque normale.
- Les explorations fonctionnelles respiratoires n'étaient pas effectuées par manque de moyen. La radio cinéma oesophagienne ainsi que la manométrie oesophagienne n'étaient effectuées car ces examens ne sont pas disponibles à Antananarivo et à Madagascar.

En conclusion : C'était une patiente de 42 ans qui présentait cliniquement une polyarthralgie, une myalgie, une dysphagie, une sclérodactylie d'évolution chronique dans un contexte d'altération de l'état général, biologiquement un syndrome inflammatoire important et un taux de C -Reactive Protein normal, une insuffisance rénale aigue sévère.

Plusieurs diagnostics étaient évoqués tous des pathologies auto-immunes devant le tableau clinique :

- Le premier diagnostic était le lupus érythémateux systémique évoqué cliniquement devant le contexte d'altération de l'état général, le syndrome de Raynaud, de polyarthralgie non destructrice des grosses et petites articulations, les atteintes

systemiques pulmonaire, rénale ; et biologiquement devant le syndrome inflammatoire franc, le taux de C Reactive Protein normal, évoqué également plus tard par les résultats des examens immunologiques avec la positivité des auto-anticorps anti-Sm et anti-SSA. Mais il était écarté devant l'existence de lésion cutanées plutôt sclérose cutanée que lésion spécifique de lupus confirmée par l'histologie cutanée ; la sclérodactylie, et sur le plan biologique et immunologique par la négativité des anticorps antiDNA natif.

- On avait également pensé au diagnostic de syndrome de Gougerot Sjögren devant le contexte d'altération de l'état général, de xérostomie, la polyarthralgie, le phénomène de Raynaud et biologiquement, devant le syndrome inflammatoire franc, le taux de C Reactive Protein normal, le facteur anti-nucléaire positif. Cependant, il n'y avait pas de xérophtalmie et la biopsie des glandes salivaires accessoires n'était pas concluante et sur, les examens immunologiques, la de la recherche des anticorps anti-SSB était négatif.

- Le troisième diagnostic qu'on avait évoqué était la dermatomyosite, également devant le contexte d'altération de l'état général, le syndrome de Raynaud, la myalgie, la polyarthralgie non destructrice, l'atteinte pulmonaire associée et biologiquement par le syndrome inflammatoire franc, le taux de C Reactive Protein normal. Ce diagnostic était toutefois éliminé cliniquement devant la topographie de la myalgie qui est diffuse et non proximale comme c'est le cas dans la dermatomyosite. Il n'y avait également aucune notion d'œdème lilacé des paupières assez caractéristique de ce diagnostic. Les enzymes musculaires n'étaient pas dosés et la biopsie musculaire non effectuée devant le tableau clinique qui n'évoquait pas d'emblée une dermatomyosite. Il faut noter que l'électromyogramme est un examen non disponible à Madagascar actuellement.

- le quatrième diagnostic évoqué était la sclérodermie systémique de type II devant le contexte d'altération de l'état général fébrile, le syndrome de Raynaud, l'aspect de sclérose cutanée atteignant les membres et le visage avec une sclérodactylie typique, la polyarthralgie non destructrice, la myalgie diffuse, la dysphagie, l'atrophie musculaire, l'atteinte respiratoire à type de syndrome interstitiel, l'atteinte rénale à type d'insuffisance rénale aigue. Le tableau clinique était assez évocateur et on n'avait

trouvé aucun argument contestant ce diagnostic en début d'hospitalisation de la patiente et surtout en l'absence de résultats du bilan immunologique qui étaient en attente à ce moment là. On avait alors retenu le diagnostic de sclérodermie systémique avec atteinte cutanée, respiratoire, rénale, oesophagienne et articulaire.

. Ainsi, une corticothérapie par voie générale en flash à la posologie de 2mg/kg de poids corporel /jour et rapidement régressive pour arriver à 1mg/kg de poids corporel/jour était débutée et avec le traitement adjuvant au cours de corticothérapie au long cours. Une kinésithérapie mobilisatrice passive et active était également débutée.

L'évolution clinique au début était favorable avec une nette amélioration de la mobilité des membres, la disparition des douleurs musculaires. Mais à 1mg/kg de poids /jour, au bout de 1 mois de traitement, l'asthénie, la dysphagie, la polyarthralgie, la limitation des mouvements articulaires surtout aux poignets, une raideur musculaire du sterno-cléido-mastoïdien et des muscles para vertébraux cervicaux étaient réapparues ; et la VS de contrôle à 153mm à la première heure était encore trop élevée témoignant de l'évolutivité de la maladie. La fonction rénale s'était par contre améliorée avec une clearance de la créatinine à 25 ml/mn.

Un muguet buccal s'était installé puis traité par des antifongiques.

Les résultats du bilan immunologique avaient permis, plus tard, de redresser le diagnostic avec la négativité des auto-anticorps anti Scl70 et surtout la positivité des auto-anticorps anti-RNP à plus de 80 Uap.

Ainsi, le diagnostic de connectivite mixte ou maladie de SHARP était posé devant la présence des critères diagnostiques d'ALARCON SEGOVIA qui sont :

- la positivité à un taux élevé des auto-anticorps anti-RNP
- le phénomène de Raynaud
- les antécédents de doigts boudinés
- l'acrosclérose.

Un traitement par des antipaludéens de synthèse avec la chloroquine était rapidement débuté et la posologie de la corticothérapie progressivement diminuée. L'évolution était par la suite nettement favorable avec la diminution des douleurs,

amélioration de l'état général et biologiquement par la baisse progressive de la VSH à 119 mm à la 1ère heure. L'insuffisance rénale aigue s'état progressivement régressée ainsi que la cytolysé hépatique. Cependant, l'anémie microcytaire hypochrome persistait toujours, avec un taux d'hémoglobine à 7g/dl, ainsi qu'une thrombopénie modérée à 104 000/mm<sup>3</sup>. Rentrée à son domicile, la patiente était rapidement rehospitalisée au bout de 1 mois pour dyspnée et elle décéda rapidement par la suite d'une pneumopathie infectieuse dyspnéisante, ayant compliqué sa maladie.

### **Deuxième observation :**

Mme AN, 58 ans, assistante de santé était hospitalisée en 22/04/2002 pour un phénomène de Raynaud et des doigts boudinés.

#### Histoire de la maladie :

Le début de la maladie remonterait en 1998 par l'apparition d'un syndrome de Raynaud. En 1999, elle présentait un amaigrissement rapide de 14 kg en 1 an, l'installation de myalgies proximales sans déficit musculaire associée à une impression de fermeté musculaire ; une arthralgie d'allure inflammatoire, fixe, bilatérales des coudes ; une alopecie localisée non cicatricielle. Elle ne présente ni autre lésion cutanée ni signe d'appel pulmonaire ou cardiaque.

En mai 2002, le phénomène de Raynaud s'était majoré et les doigts avaient un aspect boudiné.

On notait dans ses antécédents deux avortements embryonnaires spontanés et une phlébite surale bilatérale.

A l'admission, l'examen physique trouvait :

Pression artérielle à 120/70 mmhg, fréquence cardiaque à 70/mn, fréquence respiratoire à 18/mn ; indice de masse corporelle à 20.

Examen cutané :

Le faciès était figé, la bouche rétrécie, le nez effilé. La peau du visage était sclérosée

Les doigts étaient tous boudinés. On notait une sclérodactilie avec une limitation nette de la flexion des doigts ; ainsi qu'une acrosclérose au niveau des mains, pieds, décolleté et visage.

Le test au glaçon était positif aux deux mains.

Par ailleurs, on notait un purpura pétéchial au niveau de l'avant bras, et du décolleté. On ne notait ni télangiectasie ni lésions de nécrose pulpaire ni calcinose sous cutanée.

#### Examen musculo-articulaire :

On trouvait une myalgie à prédominance proximale provoquée par la palpation et les mouvements, l'absence de déficit musculaire ni de déformation. La force musculaire était cotée à 5 aux quatre membres.

Aucune limitation des mouvements articulaires n'était mise en évidence.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire ne trouvait pas d'anomalie surtout de frottement péricardique.

L'examen de l'appareil respiratoire était sans anomalie.

Le reste de l'examen clinique était normal.

#### Examens biologiques :

-L'hémogramme était normal.

- le bilan inflammatoire notait :

- une VSH à 17mm à la première heure pour une normale à moins de 40mm.

- Un taux de C -Reactive Protein à moins de 10mg/l.

- Une hypergammaglobulinémie polyclonale à 26,8g/l pour une normale à 12g/dl.

-Il n'y avait pas de syndrome de myolyse : les taux de transaminasémie, de CPK, de LDH étaient normaux, et il n'y avait pas de créatininurie.

-La fonction rénale était normale.

Le TCA était également normal à 31s ainsi que le bilan de la coagulation.

Les examens immunologiques :

- La recherche d'auto anticorps anti-nucléaires était positive à 1/640 et d'aspect moucheté.
- Les auto-anticorps anti U1- RNP étaient positifs à 70 Uarb.
- Les auto-anticorps anti -Scl70 étaient positifs à 47 U arb.
- Les auto-anticorps anti-DNA natifs étaient négatifs.
- Les auto-anticorps anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB étaient négatifs.
- La recherche de facteur rhumatoïde était négative.

La sérologie syphilitique était négative.

- Le dosage de complément sérique (C3 et C4) était normal.

L'électrocardiogramme notait un microvoltage périphérique, l'absence d'hypertrophie cavitaire ainsi que l'absence de troubles de la conduction.

Les examens d'imagerie montraient :

- un cliché radiographique cœur pulmonaire sans anomalie.
- La radiographie des mains : une déminéralisation discrète et l'absence de lésion de déformation.
- L'échographie cardiaque : un épanchement péricardique de 7mm, et une fraction d'éjection du ventricule gauche à 15%.

Conclusion :

Il s'agissait d'une femme de 52 ans qui présentait une notion d'altération de l'état général, un phénomène de Raynaud, une arthrite des coudes, une myalgie à prédominance proximale, une sclérose cutanée prédominant à la face ; et biologiquement, l'absence de syndrome inflammatoire, et immunologiquement, la positivité des anticorps anti DNA natif et antiScl 70 ainsi que des antiU 1RNP.

Plusieurs diagnostics avaient été alors évoqués :

- La dermatomyosite était un diagnostic à évoquer cliniquement, devant l'âge de la patiente, le contexte d'altération de l'état général, le phénomène de Raynaud, la myalgie à prédominance proximale, l'arthrite des coudes, biologiquement devant l'hypergammaglobulinémie, le syndrome inflammatoire.

Mais ce diagnostic était d'emblée écarté devant l'existence de sclérose cutanée, l'absence de notion d'érythème lilacé des paupières, d'atrophie musculaire, biologiquement par l'absence même de syndrome de myolyse. L'électromyogramme ou la biopsie musculaire n'étaient pas effectuées pour confirmer le diagnostic.

- Le deuxième diagnostic auquel on avait pensé était la polyarthrite rhumatoïde devant également le contexte d'altération de l'état général, le syndrome de Raynaud, l'arthrite des coudes avec radiologiquement des images de discrète déminéralisation. Mais la localisation de l'arthrite est assez atypique et c'est une arthrite non déformante, on notait une myalgie et des atteintes cutanées associées, et que immunologiquement, la recherche du facteur rhumatoïde était négative.

- Le diagnostic de lupus érythémateux systémique était également évoqué cliniquement devant le contexte d'altération de l'état général, le syndrome de Raynaud, l'atteinte articulaire du coude, et l'existence de la péricardite. Mais les lésions cutanées observées, c'est-à-dire la sclérose cutanée n'est pas typique du lupus ; l'atteinte articulaire devrait se localiser au niveau des extrémités. Immunologiquement, la recherche des auto-anticorps anti DNA natifs, anti-SSA et anti-SSB et anti-Sm était négative.

- Les antécédents de deux avortements embryonnaires et de phlébites surales bilatérales avaient orienté vers la possibilité d'un syndrome des anticorps anti phospholipides mais l'exploration de la coagulation n'avait trouvé aucune anomalie et la sérologie syphilitique était négative écartant cette possibilité.

- La sclérodermie systémique était un diagnostic important à évoquer devant le syndrome de Raynaud d'évolution chronique dans un contexte d'altération de l'état général, la myalgie bien qu'elle soit à prédominance proximale, l'atteinte articulaire des genoux, la sclérose cutanée localisée au niveau des extrémités et du visage et la sclérodactylie la classant dans les



sclérodermies systémiques de type II. Biologiquement, on notait aussi une hypergammaglobulinémie et immunologiquement, la positivité des auto-anticorps antiScl 70 typique de la sclérodermie.

- Mais une question se posait avec la positivité des auto-anticorps anti U1 RNP sur le diagnostic d'une connectivite mixte. En effet, la patiente remplissait les critères diagnostiques d'ALARCON SEGOVIA avec l'existence de :

- d'un phénomène de Raynaud.
- des doigts boudinés.
- de l'arthrite non destructrice.
- de la myalgie proximale.
- De la présence d'auto anticorps antiRNP à titre élevé.

Le diagnostic de syndrome de SHARP ou connectivite mixte était alors retenu. Avec l'association probable de la sclérodermie et d'une polymyosite. Du fait de la présence d'atteinte cardiaque à type d'épanchement péricardique, la patiente présentait la forme dite majeure.

Ainsi, elle était mise sous corticothérapie à forte dose par voie générale (1mg/kg/jour) sous forme de prednisone associé aux précautions et prescription d'usage au cours d'une corticothérapie au long cours. Le syndrome de Raynaud était traité par de l'inhibiteur calcique (nifedipine) à la posologie de 10mg/jour.

L'évolution clinique à un mois de traitement était favorable avec la disparition du phénomène de Raynaud, la régression de l'acrosclérose et de la myalgie. Malheureusement, la patiente était par la suite perdue de vue.

### Troisième observation:

Madame R.S, 24 ans était vue en consultation le pour des déformations rétractiles des doigts.

Les antécédents :

On ne notait dans ses antécédents personnels médicaux aucune pathologie particulière à part une notion de toux à répétition dans la petite enfance. Elle n'a aucun antécédent chirurgical particulier.

Dans ses antécédents gynéco-obstétricaux : elle était ménarche à 16 ans et avait un cycle régulier de 28 jours sans notion de dysménorrhée. Elle n'avait jamais fait de fausse couche et présentait sa première grossesse lors de la consultation. Elle était enceinte de 29 semaines d'aménorrhée.

La patiente n'avait jamais pris de toxique mais buvait une tasse de café par jour. Elle prenait du paracétamol lors des épisodes fébriles.

Histoire de la maladie :

Le début de la maladie remontait à environ 8ans par l'installation progressive d'un prurit modéré des mains et des doigts associée à une sensation d'asthénie inhabituelle, de fatigabilité musculaire proximale des épaules et des cuisses, lors des gestes habituels et à une perte de poids progressive non chiffrée dans un contexte apyrétique. Elle présentait également un syndrome de Raynaud au froid. Il n'y avait ni arthralgie ni douleur musculaire. La patiente présentait également un syndrome de Raynaud avec ses trois phases. Au bout de 3 ans, elle constatait une rétraction progressive de ses doigts avec apparition locale de petites lésions cutanées papuleuses et blanchâtres indolores laissant parfois s'échapper de petites formations blanchâtres dures comme de la pierre. La patiente se plaignait également d'une dysphagie aux aliments liquides, d'une sensation d'étirement de la peau du visage et des membres causant une modification de la morphologie faciale: les yeux étaient étirés, le nez effilé, l'ouverture buccale plus limitée. Par ailleurs, elle était devenue dyspnéique à l'effort sans notion de toux associée. Une polyarthralgie d'allure mécanique des grosses et petites articulations

s'était installée. Elle n'avait reçue aucun traitement pour ses problèmes et n'était vue que tardivement en consultation dermatologique.

A l'examen physique :

Pression artérielle : 100/80mmhg, fréquence cardiaque à 80 par minute.

Indice de masse corporelle : 13

- La patiente était en bon état général. Elle avait la langue propre et humide et les conjonctives colorées.

L'examen cutané notait un faciès étiré avec limitation des mouvements des paupières et de l'ouverture buccale. La peau du visage est scléreuse, le nez effilé.

La peau au niveau des deux avant bras, des mains, de la moitié inférieure des deux cuisses, des deux jambes, pieds est scléreuse et luisante.

On notait la présence de lésions de calcinose sous cutanées multiples au niveau des doigts.

On ne notait ni lésions nécrotiques ni télangiectasies ni purpura.

- Examen musculo-articulaire :

Rétraction en griffe des extrémités avec déviation en coup de vent cubital des mains et en coup de vent péronière des orteils

Sclérodactylie bilatérale.

Atrophie musculaire des deux avant bras, mains, doigts, des deux jambes, pieds et orteils.

La force musculaire était cotée à 5 aux membres supérieurs, à 4 au niveau des membres inférieurs car limitées par une myalgie provoquée.

Limitation modérée des mouvements d'abduction, adduction et circumduction au niveau des poignets. Limitations des mouvements des doigts et des orteils.

- Examen cardio-vasculaire :

Eclat du deuxième bruit cardiaque au niveau du foyer pulmonaire à l'auscultation.

Absence de signe d'insuffisance cardiaque.

Les pouls périphériques et au niveau des grands axes vasculaires sont tous perçus.

- Examen de l'appareil respiratoire :

Les poumons sont libres à l'examen et à l'auscultation.

-Examen de l'appareil digestif :

L'ouverture buccale était limitée. On notait une dysphagie aux aliments liquides.

Il n'y avait ni hépatomégalie ni splénomégalie.

Le toucher rectal ne trouvait aucune anomalie, l'ampoule rectale était vide.

-Examen gynéco-obstétrical :

Femme enceinte de 29 semaines d'aménorrhée.

Hauteur utérine à 20 cm.

Les bruits du cœur fœtal étaient bien audibles.

Une consultation gynéco-obstétricale avec un gynécologue obstétricien ne trouvait aucun élément défavorable à la grossesse. La grossesse se déroulait parfaitement bien.

Les aires ganglionnaires sont libres.

Les examens paracliniques :

Les examens paracliniques étaient limités par le manque de moyen financier de la patiente. Seuls quelques examens avaient pu être faits.

On notait un important syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation des hématies à 62mm à la première heure.

L'hémogramme était normal.

Le taux de C Reactive Protein était non augmenté à 6mg/dl.

L'ionogramme sanguin était normal.

L'échographie obstétricale. notait une grossesse évolutive sans anomalie.

L'échographie abdominale ne trouvait également aucune anomalie.

Conclusion : il s'agit d'une femme de 24 ans, enceinte de 29 semaines d'aménorrhée présentant des antécédents de doigts boudinés, une sclérodactylie, une sclérose cutanée du visage, des membres et des extrémités, une myalgie à prédominance proximale, des déformations articulaires distales d'évolution chronique et dans un contexte d'altération progressive de l'état général ; associée à un important syndrome inflammatoire biologique. Plusieurs diagnostics peuvent être évoqués :

- la dermatomyosite était évoquée cliniquement devant le syndrome de Raynaud, la myalgie à prédominance proximale, l'atrophie musculaire le tout dans un contexte l'altération de l'état général et le syndrome inflammatoire biologique. Cependant, ce diagnostic était à écarter devant l'absence d'œdème liliacée périorbitaire, l'absence de poïkilodermie, l'absence de syndrome de myolyse biologique confirmée, les enzymes musculaires n'avaient pu être dosés, ainsi que l'électromyogramme et la biopsie musculaire.

- Le deuxième diagnostic est la sclérodermie systémique à évoquer devant la sclérose cutanée des membres, la sclérodactylie, l'atteinte oesophagienne par la dysphagie, la polyarthralgie d'évolution chronique dans un contexte d'altération de l'état général et le syndrome de Raynaud, et biologiquement devant le syndrome inflammatoire. Cependant, aucune confirmation n'a pu être faite par l'absence d'examen immunologique notamment le dosage de auto-anticorps anti SCL 70 et anti-centromère, ainsi qu'une biopsie cutanée qui aurait pu mettre confirmer la sclérose cutanée.

- L'association de signes cliniques évoquant simultanément une sclérodermie systémique et une dermatomyosite pouvait ainsi faire penser à une connectivite mixte ou syndrome de SHARP. En effet, dans ce syndrome, ces deux connectivites peuvent être associés. On notait également des antécédents de doigts boudinés et de syndrome de Raynaud qui plaident en faveur de ce diagnostic. Cependant la recherche des auto-

anticorps anti-U1RNP n'avait pu être faite par faute de moyen financier. Les critères d'ALARCON SEGOVIA ne sont pas complets mais cette patiente présente cliniquement tous les signes d'une connectivité mixte.

Le traitement par corticothérapie par voie générale à la posologie de 0,5 mg /kg de poids corporel/jour était rapidement débuté devant la suspicion d'une connectivité mixte, associé aux traitements adjuvant au cours d'une corticothérapie générale au long cours et à une kinésithérapie passive et active des mains et des pieds.

L'évolution clinique était favorable avec l'amélioration de la mobilité des membres, l'amélioration de l'élasticité cutanée au niveau du visage. Cependant, la patiente avait développé une infection urinaire basse au cours du traitement, rapidement prise en charge par une antibiothérapie adaptée. La grossesse s'était normalement déroulée sans incident ni menace d'accouchement prématuré. La posologie de la corticothérapie était dégressive pour être arrêtée deux semaines avant l'accouchement. L'accouchement s'était normalement déroulé sans incident donnant naissance à un bébé vigoureux de sexe féminin pesant 3 kilogrammes, présentant développement psychomoteur normal.

**Troisième partie**  
**COMMENTAIRES ET SUGGESTIONS**





## **A- LES COMMENTAIRES**

### **I- SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE :**

L'âge :

Nos trois patientes étaient âgées respectivement 24 ans, 52 ans et 42 ans. Leurs âges sont comprises dans la fourchette d'âge de survenue de la connectivite mixte qui est de 4 à 80 ans avec moyenne d'âge à 37 ans.

Le sexe :

Nos patientes sont de sexe féminin, confirmant le fait que la connectivite mixte touche les femmes dans 1 cas sur 10 [3]. Cette prédominance féminine était trouvée également chez les patients malgache atteints de lupus érythémateux systémiques [8] Les caractéristiques épidémiologiques de nos patientes correspondent avec les données de la littérature.

### **II- SUR LE PLAN CLINIQUE ET PARACLINIQUE :**

#### **II- 1 Les circonstances de découverte :**

Les circonstances de découverte de la maladie sont une polyarthralgie d'évolution chronique dans la première observation, des doigts boudinés et un syndrome de Raynaud dans la deuxième observation, une déformation rétractile des doigts dans la troisième observation.

Seule une de nos patientes avait les doigts boudinés, une classique circonstance de découverte du syndrome de SHARP [5]

Les deux autres patientes étaient vues tardivement, après une longue évolution de leur maladie, et c'est au stade d'atteinte articulaire avancée qu'elles étaient venues consulter.

## II- 2 - La première observation :

-Sur le plan clinique :

Chez notre patiente, la maladie s'est progressivement installée en 2 ans en débutant par une polyarthralgie d'allure inflammatoire dans un contexte d'altération de l'état général, de doigts boudinés, suivie de l'apparition progressive des atteintes dermatologiques à type de sclérose cutanées et de sclérodactylie typique de la sclérodermie systémique. Ce mode d'évolution est commun pour la connectivite mixte. En effet, le syndrome de SHARP évolue sur une plus ou moins longue durée et reste assez difficile à distinguer des autres connectivites. C'est par la suite que se constitue un tableau clinique ayant les caractéristiques d'une connectivite déterminée. [5,20]

- les atteintes cutanées de notre patiente étaient faites de sclérose cutanée localisée au niveau de la face et des membres avec sclérodactylie. L'ouverture buccale est limitée et ses lèvres étaient déformées en gousset de bourse. Ces signes dermatologiques sont ceux d'une sclérodermie. La définition même du syndrome de SHARP intègre les signes de sclérodermie dans sa présentation [1, 2, 3,10]

- Les atteintes articulaires de notre premier cas intéressent les petites et les grosses articulations. Elles sont peu déformantes et non destructrices ce qui est assez caractéristique dans le syndrome de SHARP. [1,10]

- Notre patiente présentait une myalgie sans myosite franche, la myosite touche 50% des cas selon la littérature. [27]

- L'atteinte respiratoire de notre patiente était faite d'une pneumopathie basale interstitielle non infectieuse. En effet, une pneumopathie interstitielle est habituelle dans la connectivite mixte et peut se développer avant même que la maladie ne soit symptomatique. [28,29]. Les explorations fonctionnelles respiratoires n'avaient pu être faite par manque de moyen pour confirmer le diagnostic.

### Les examens paracliniques

Un syndrome inflammatoire biologique important était présent chez notre patiente avec une VSH à 192mm à la première heure associé à une

hypergammaglobulinémie importante. Cela témoigne de l'origine auto-immune et de l'évolutivité de la maladie. Le taux de CRP bas élimine d'emblée une origine infectieuse de ce syndrome inflammatoire, ce qui conforte le diagnostic.

- Elle présentait aussi une anémie hypochrome et microcytaire à 8,8g/dl d'hémoglobine. Cette anémie est probablement mixte d'origine carencielle et inflammatoire parce que le taux de fer sérique était bas et la ferritinémie normale. Une anémie modérée est habituelle au cours de ce syndrome. [10]

- On notait chez notre patiente une insuffisance rénale probablement aiguë qui avait régressé sous corticothérapie. L'atteinte rénale pourrait être une glomérulonéphrite focale corticosensible en absence d'une autre étiologie possible mise en évidence. Notre patiente fait partie des 10% des cas de syndrome de SHARP qui développent une atteinte rénale. [5]

- L'aspect de cytolyse hépatique observée chez notre patiente est inhabituel et paraît sans cause évidente. Mais cet aspect avait bien régressé sous corticothérapie suggérant une atteinte hépatique de la connectivite mixte. La littérature rapporte cependant des cas d'hypertension portale survenant au cours de la connectivite mixte. [41] mais il nous est difficile de rapporter les anomalies biologiques hépatiques à une telle étiologie en l'absence de preuve.

- Sur le plan immunologique,

Les auto-anticorps anti antigène nucléaires solubles étaient positifs à 1/320 avec une fluorescence mouchetée témoignant d'une origine auto-immune de sa maladie. Bien que les anticorps anti DNA natifs soient négatifs, la positivité des anticorps anti-Sm, des anticorps anti-SSA était suffisante pour évoquer le diagnostic de lupus érythémateux systémique bien que les critères de l'American College of Rheumatology ne soient pas complets chez notre patiente. Il faut noter que dans une étude sur les cas malgaches de lupus érythémateux, aucun des patients lupique n'avaient d'auto anticorps anti-Sm pourtant très spécifiques de cette maladie mais les anticorps anti- SSA étaient positifs chez les 41,7% [8]. Par ailleurs, les autoanticorps antiRNP étaient également positifs

mais le taux exact n'était pas bien spécifié s'il était élevé. La littérature rapporte cependant que les anticorps anti RNP peuvent être présents dans les autres connectivites, notamment dans 40% des cas de lupus [68]. Cependant, notre patiente avait rempli les critères d'ALARCON SEGOVIA pour le diagnostic de syndrome de SHARP notamment le phénomène de Raynaud, les doigts boudinés, l'arthralgie et la myalgie, également la présence d'anticorps anti RNP. Le diagnostic chez notre patiente était donc une association de sclérodémie systémique de type II à un lupus dans le contexte d'une connectivite mixte. Ce diagnostic n'était possible à établir qu'après les résultats des examens immunologiques et nous avons évoqué au début une sclérodémie systémique isolée.

#### -Sur le plan thérapeutique et évolutif :

La corticothérapie par voie générale à dose élevée à 2 mg /kg de poids corporel/jour avait donné une nette amélioration clinique au début du traitement mais on avait constaté une corticodépendance chez la patiente dès la tentative de baisse de la posologie à 1mg/kg/jour. Cette corticodépendance était probablement induite par une corticothérapie anarchique que la patiente avait reçu avant son hospitalisation. La corticothérapie est cependant le traitement de choix dans les poussées[1,2,3]. L'introduction des antipaludéens de synthèse était nécessaire pour maîtriser la poussée et surtout agir sur l'arthralgie assez invalidante [1]

L'évolution était favorable avec la récupération de l'état général, l'amélioration des arthralgies et de la dysphagie ainsi que la régression progressive de l'inflammation biologique. Cependant, son état s'était compliqué d'une pneumopathie infectieuse de diagnostic tardif, étant donné que la patiente n'était venue en consultation que dans un état avancé de sa pneumopathie. Cela avait entraîné le décès rapide malgré l'introduction d'une antibiothérapie. La littérature rapporte que les infections constituent l'une des causes de décès dans le syndrome de SHARP [4]. Son infection serait favorisée par un probable immunodépression induite par la corticothérapie.

## II – 3 la deuxième observation :

### - Sur le plan clinique :

Les manifestations cliniques de cette patiente de 52 ans évoluaient depuis 4 ans avant son hospitalisation. Elle présentait un syndrome de Raynaud et des doigts boudinés dans un contexte d'amaigrissement progressif, suivi de l'apparition d'arthralgie et de myalgie proximale. Ce mode de début illustre également de mode de début puis l'évolution d'une connectivite mixte constitués de syndrome de Raynaud et de doigts boudinés. [5, 20]. Ce n'est que par la suite qu'est apparue la sclérose cutanée des extrémités et du visage associée à une sclérodactylie assez caractéristiques d'une sclérodermie. La myalgie à prédominance proximale et l'arthralgie des coudes complétaient le tableau clinique. On peut affirmer que le cas de notre patiente illustre très bien la symptomatologie clinique d'une connectivite mixte. Elle ne présentait ni atteinte digestive ni atteinte respiratoire.

C'est l'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme avec le microvoltage périphérique qui avaient permis de découvrir une péricardite asymptomatique. La littérature rapporte que la péricardite est l'atteinte cardiaque la plus fréquemment rapportée [1,28].

- La myalgie était à prédominance proximale mais la patiente ne présentait pas de syndrome de myolyse biologique. Cela élimine d'emblée la probabilité d'une dermatomyosite ou d'une polymyosite. Cette myosite rentre alors dans le cadre du syndrome de SHARP laquelle est présente chez les 50% des cas. [27]

- L'arthrite des coudes est ici non déformante et peu destructrice et on notait seulement à la radiographie une discrète déminéralisation osseuse. Ce type d'arthrite est assez classique dans le syndrome de SHARP bien que seuls les coudes étaient atteints. [1]

### - Les examens paracliniques:

- L'hémogramme était sans anomalie chez notre patiente. Seuls 30 à 40% des cas présente des anomalies à l'hémogramme. [2]

- Paradoxalement, on ne notait pas chez elle un syndrome inflammatoire biologique car la VSH n'était pas élevée (17mm à la première heure pour une normale à moins de 40 mm). Cependant, une hypergammaglobulinémie évidente à 26,8g/l était retrouvée à l'électrophorèse des protéines sériques. Malgré une VSH non augmentée, ce qui est tout à fait paradoxal, une inflammation biologique semble être évidente avec cette hypergammaglobulinémie. Malheureusement, une immunoélectrophorèse des protéines sérique n'était pas faite pour explorer un peu plus cette hypergammaglobulinémie qui paraissait suspecte. Le diagnostic d'une maladie systémique semblait alors à ce niveau assez difficile à affirmer. Probablement que la maladie n'était plus évolutive.

La possibilité d'une leucémie ou d'un syndrome myeloprolifératif que l'on pourrait envisager était écartée devant un hémogramme normal [2].

- Malgré la myalgie à prédominance proximale, le diagnostic de dermatomyosite ou de polymyosite était écarté devant l'absence de syndrome de myolyse biologique. La fonction rénale était normale. Il n'y avait pas de créatininurie.

- l'exploration de la coagulation était faite à cause de ses antécédents d'avortements embryonnaires et de phlébite surale bilatérale. Le TCA était normal ainsi que le nombre des plaquettes. La suspicion d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides avait motivé la demande de sérologie syphilitique laquelle était revenue négative, ce qui éliminait ce diagnostic. En effet, le syndrome des anticorps anti-phospholipides peut être dépisté par un TCA allongé et une sérologie syphilitique faussement positive.

- Sur le plan immunologique :

- Les anticorps antinucléaires positifs à 1/640 avec une fluorescence mouchetée indiquant la présence d'anticorps antiantigènes nucléaires solubles, confirmait la possibilité d'une maladie auto-immune chez cette patiente.

- L'absence d'anticorps antiDNA natif, d'anticorps antiSm, et anti-SSa éliminait la possibilité d'un lupus érythémateux systémique.

- La présence d'une sclérodermie suspectée cliniquement, était confirmée par la positivité des auto-anticorps anti C1 70 qui leurs sont spécifique. [68]
- les anticorps anti-RNP étaient positifs à plus de 80 Uarb. Bien que le taux exact de ces anticorps ne sont pas spécifié, Le diagnostic de syndrome de SHARP déjà suspecté cliniquement est confirmé par la présence de ces auto-anticorps.

Dans ce cas de connectivite mixte, à part la sclérodermie systémique confirmée par l'immunologie et l'histologie cutanée, aucune autre connectivite ne parait être individualisée. On peut dire que cette forme est une forme clinique intermédiaire et modérée en cours d'évolution. [20]

Ce cas mérite une suivie clinique et biologique soutenue par crainte de voir se développer ultérieurement une autre connectivite. [2,3]

- Sur le plan thérapeutique et évolutif:

La corticothérapie à forte dose à 1mg/kg de poids corporel/jour associée au traitement adjuvant, et l'utilisation de vasodilatateurs pour le syndrome de Raynaud avait donné une nette amélioration clinique avec la récupération de l'état général, l'atténuation de l'acrosclérose, la régression du syndrome de Raynaud. La corticothérapie était ici indiquée devant l'atteinte cardiaque qui est une atteinte viscérale grave. [1,2,3]

La kinésithérapie avait donné également de bons résultats sur les atteints articulaires. Malheureusement, une suivie à long terme n'était pas possible car la patiente était ensuite perdue de vue.

#### **II- 4- Troisième observation :**

- Sur le plan clinique :

Chez cette jeune femme de 24 ans, la maladie avait une longue évolution de 8 ans avant la consultation. Le début était constitué seulement de syndrome de Raynaud

et de prurit des extrémités. Ce n'est qu'au cours de l'évolution que s'étaient installées une polyarthralgie d'allure inflammatoire, des déformations des extrémités, une myalgie et une sclérose cutanée ainsi qu'une dysphagie. Cette observation illustre l'installation progressive des signes cliniques du syndrome de SHARP [5,20]. Et le tableau clinique au final était celui d'une sclérodermie.

- L'atteinte cutanée constituée d'une sclérose des extrémités (acrosclérose) avec sclérodactylie, calcinose sous cutanée, déformation du visage avec un nez effilé, faciès figé, limitation de l'ouverture buccale est celle d'une sclérodermie systémique de type II. Par manque de moyen financier, l'histologie cutanée n'avait pu être faite pour confirmer ce diagnostic.

- l'association avec une polyarthralgie d'allure inflammatoire est ici rapportée. C'est une polyarthrite déformantes avec les déformation caractéristiques d'une polyarthrite rhumatoïde que sont : la rétraction en griffe, la déviation en coup de vent cubital et en coup de vent péronière touchant surtout les petites articulations. Mais également par manque de moyen financier, aucune radiographie des membres n'avait pu être faite. Il faut également noter que toute radiographie est relativement contre indiquée chez la femme enceinte.

Cliniquement, l'association d'une sclérodermie et d'une polyarthrite rhumatoïde paraissait évidente chez cette patiente.

- Elle présentait par ailleurs une myalgie et faiblesse musculaire à prédominance proximale qui est classique chez 50% des cas de syndrome de SHARP. [27]. L'existence de l'atrophie musculaire semble être en faveur d'une dermatomyosite ou une polymyosite, mais ni le dosage des enzymes musculaire ni une biopsie musculaire n'avaient pu être faite également par manque de moyen financier.

- L'atteinte digestive était représentée chez elle par une dysphagie aux aliments liquides. La littérature rapporte que plus de 80% des patients atteints de cette maladie présentent une localisation oesophagienne. [5,38]. Une manométrie oesophagienne ainsi



qu'une radio cinéma oesophagienne n'avaient pu être faite à cause de la non disponibilité de ces examens à Madagascar.

- Cette patient ne présentait ni atteinte respiratoire, ni atteinte cardiaque.

- La grossesse se déroulait normalement et ne semblait pas être entravée par sa maladie. La maladie ne paraissait pas également aggravée par la grossesse. La littérature rapporte que le pronostic d'une grossesse au cours d'une connectivite paraît plus réservé par rapport à une grossesse normale et que le développement fœtal peut être entravé par la maladie [56].

- Sur le plan biologique:

Seuls quelques examens biologiques avaient pu être faits.

- L'hémogramme était parfaitement normal.

- On notait une VSH à 62 mm à la première heure. Cela pouvait avoir une double interprétation. Cette VSH élevée pouvait être le seul fait de la grossesse parce qu'il est connu que la VSH s'accélère au cours de la grossesse. Mais ce chiffre est relativement élevé pour y être seulement attribué. Cette accélération pouvait rentrer dans le cadre d'un syndrome inflammatoire biologique, ce qui était l'hypothèse la plus probable.

- le taux de CRP était normal à 6mg/l témoignant de l'absence de toute infection associée.

Le ionogramme sanguin était également normal.

Aucun examen immunologique n'avait pu être faite, trop inaccessible pour la patiente. Mais cet examen aurait été très important pour le diagnostic.

- Les examens d'imagerie :

L'échographie obstétricale notait une grossesse évolutive sans anomalie particulière. Un examen gynéco obstétrical fait par un gynécologue obstétricien

confirmait le bon déroulement de la grossesse et cela même si la mère était sous corticothérapie à la dose de 0,5mg/kg/j.

Une échographie abdominale ne trouvait ni adénopathies ni masse intra abdominale suspecte.

Malgré le fait que seuls quelques examens paracliniques avaient pu être faits, et les critères diagnostiques d'ALARCON SEGOVIA incomplets chez cette patiente, nous avons posé le diagnostic de syndrome de SHARP devant l'association myalgie, polyarthrite, syndrome de Raynaud, dysphagie et surtout devant l'association de signes cliniques évocateurs d'une sclérodermie systémique de type II et d'une polyarthrite rhumatoïde. Ce diagnostic était assez difficile à établir surtout devant l'absence d'examens immunologiques, mais les signes cliniques étaient assez évidents et l'état de la patiente ne nous permettait pas de la laisser sans diagnostic et sans traitement.

- Sur le plan thérapeutique et évolutif :

L'atteinte digestive par la dysphagie ainsi que l'atteinte cutané-articulaire assez avancée motivaient l'introduction prudente d'une corticothérapie à 0,5 mg/kg/jour sous surveillance clinique strict et d'une kinésithérapie articulaire passive et active.

La corticothérapie est en effet indiquée dans les formes avec atteinte viscérale multiples [1,3]

L'évolution clinique était favorable par la disparition des arthralgies, l'amélioration de la mobilité articulaire et de l'état cutané devenu plus souple qu'auparavant. Le traitement et la corticothérapie n'avaient entravé la grossesse qui s'était normalement déroulé. L'accouchement à terme était eutocique et il n'y avait pas de complication du post partum.

## **B - LES SUGGESTIONS**

Nous venons de rapporter les premiers cas de connectivite mixte ou syndrome de SHARP rencontrés Antananarivo. Notre travail a mis en évidence la complexité tant clinique que évolutive et thérapeutique de cette grande maladie faisant partie des pathologies auto-immunes. Plusieurs facteurs participent au fait que cette maladie reste encore méconnue et sous diagnostiquée à Madagascar

Il apparaît également qu'il existe un grand problème d'accessibilité aux soins pour les malgaches. Les difficultés rencontrées sont importantes du diagnostic à la prise en charge de chaque patient dans le contexte actuel à Madagascar. Le coût des soins demeure exorbitant et peu de malgaches y ont accès.

La compétence du personnel soignant est également mise en cause, un personnel parfois dépassé par l'ampleur du problème et qui paraît avoir des connaissances décalées par rapport aux progrès galopants de la médecine.

Il apparaît nécessaire voire vital :

- De favoriser l'accessibilité des soins pour tous les malgaches en restructurant le système de santé à Madagascar afin de réduire le coût tant des soins que des examens, et en réorganisant et en dotant chaque centre de santé de matériel adéquat afin de leur permettre d'assurer leur pleine fonction.

- L'amélioration des qualités des soins est primordiale, et cela suivant les recommandations et les consensus en vigueur tant sur le plan national que mondial. Chaque malgache devrait bénéficier des soins adéquats et recommandés pour sa maladie

- Il est important de remettre à niveau le personnel soignant en leur assurant recyclage et formation médicale continue afin d'être au courant et surtout d'appliquer les progrès récents de la médecine pour le bien être des patients. Cela leur permettra également diagnostiquer voire de prendre en charge certaines pathologies difficiles comme le cas du syndrome de SHARP.

- Le manque de personnel médical spécialisé est énorme et la formation de médecins spécialistes est nécessaire pour combler ce manque à gagner et rehausser le niveau des centres de soins de référence.
- La prise en charge de chaque patient doit être basée sur une coopération multilatérale et multidisciplinaire afin d'assurer le maximum de soins de qualité aux patients. Cet état d'esprit ne pourra que bénéficier tant aux patients qu'au personnel soignant lui-même.
- Nous suggérons également la révision à la baisse du coût des médicaments à Madagascar, qui actuellement ne permet pas une prise en charge optimale de nos malades.
- Enfin, la communication entre médecin malade et surtout entre les médecins confrères est primordiale dans la prise en charge de chaque patient. Il ne faut pas hésiter à demander l'avis ou l'aide d'un confrère devant les cas dépassant sa compétence. Cela ne pourra être que bénéfique aux malades et évitera les retards diagnostiques parfois fatals.

## **CONCLUSION**



Ce travail met en évidence les caractéristiques cliniques et biologiques des cas de syndrome de SHARP rencontrés dans le centre hospitalier universitaire d'Antananarivo, plus précisément dans le service de médecine interne de l'hôpital Joseph Raseta Befelatanana et dans le service de Dermatologie de l'hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona Ampefiloha pendant une période de deux ans (de janvier 2002 à décembre 2004).

Les trois premiers cas malgaches de connectivite mixte sont similaires, tant sur le plan clinique que paraclinique, aux cas rapportés par la littérature. Ces cas étaient tous de sexe féminin et âgées de 24 à 52 ans.

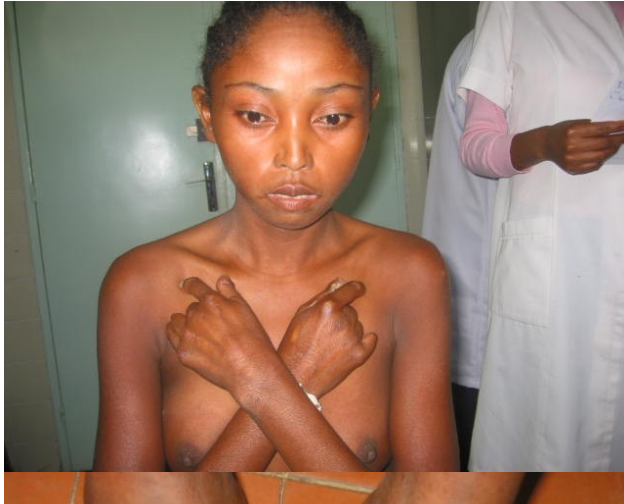
Sur le plan clinique, la première patiente présentait des signes de sclérodermie systémique associé à un lupus érythémateux systémique, la deuxième patiente présentait une forme intermédiaire de connectivite mixte tandis que la troisième associait des signes de sclérodermie systémique à des signes de polyarthrite rhumatoïde. Ces trois formes sont décrites dans la littérature.

Pour deux de nos cas, c'étaient les examens biologiques et immunologiques qui avaient tranché sur le diagnostic, difficile auparavant sur le plan clinique. La positivité des auto-anticorps anti U1RNP ainsi que les critères d'ALARCON SEGOVIA remplis par ces patientes avaient permis de confirmer le diagnostic. Notre troisième patiente n'avait pu effectuer que quelques examens paracliniques et le diagnostic était basé essentiellement sur la clinique.

La réponse thérapeutique était satisfaisante chez les trois patientes et l'évolution clinique et biologique favorable chez deux d'entre elles. Le décès de la troisième était causé par une infection sévère.

Notre étude met en exergue les difficultés diagnostiques rencontrées au cours des connectivites mixte. Cette maladie reste encore sous diagnostiquée et méconnue des médecins malgaches.

Notre étude est cependant limitée par la faiblesse du nombre de cas inclus ne permettant pas d'affirmer les réalités sur cette pathologie à Madagascar. Il est alors nécessaire d'effectuer une étude prospective, multicentrique étendue sur tout le territoire malgache pour mieux connaître les caractéristiques du syndrome de SHARP et de toutes les connectivites en général chez les malgaches.



**figure 1 : faciès étiré (3e observation)**



**Figure 2 : acrosclérose, sclérodactylie des orteils (3<sup>e</sup> observation)**



**Figure 3 : acrosclérose, sclérodactylie des doigts (3<sup>e</sup> observation)**



## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

1. Hatron P.Y., Devulder B, Hachulla E. Syndrome de chevauchement et connectivites Indifférenciées. Abrégés de médecine interne. Masson, Paris 2002.131-133.
2. Klein-Gitelman M.S. Mixed connective tissue disease.[www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com).
3. Hoffman R, Greidinger E.L. Mixed connective tissue disease.2002.[www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com)
4. Bodolay E, Gaal J, Vegh J, Soltesz P, Szodoray P, Lakos G, Nemes Z, Dezso B, Szegedi G. Evaluation of survival in mixed connective tissue disease (MCTD). Orv Hetil. 2002.10; 143(45):2543-38.
5. Maddison P.J. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes. Baillière's clinical Rheumatology. 2000. 14, 1:11-124.
6. Prokop J. and Jagodzinski P.P. Identification of retroviral conserved pol sequences in serum of mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients. Biomedecine & Pharmacotherapy. 2004, 56.1:61-64.
7. Smolen J.S. and Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be. Arthritis Rheum 1998; 41:768-777
8. Les maladies lupiques observées dans les hôpitaux d'Antananarivo. A propos de 12 observations sur 5 ans (1997-2001). Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisée (DES) en Médecine Interne. Randria Mamy Jean de Dieu.2001
9. Chemli J., Yacoubi T., Geudira I., Jeddi M., Korbi S., Harbi. A. Mixed connective tissue disease revealed by chronic lymphocytic meningitis in infant. Archives de Pédiatrie.2004:126-129.
10. The MERCK manual. Mixed connective tissue disease.<http://www.merck.com>.
11. Black C., Briggs D., Welsh K. The immunogenetic background of scleroderma, an overview. Clin. Exp. Dermatol. 1992; 17: 73-78.
12. Love L.A. New environmental agents associated with lupus-like disorders. Lupus 1994.3: 467-71.
13. Douvas A., Takehana Y. Cross-Reactivity between auto-immune anti-U1snRNP antibodies and neutralizing epitopes of HIV-1gp120/41. AIDS Res.Hum. Retroviruses.1994; 1:253-62.
14. Hamamdžić D., Kasman L.M.and LeRoy E.C. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2002; 14: 694-68.



15. Hishikawa T., Ogasawana H., Kaneko H, Shirisawa T, Matsura I, Segikawa I et al .Detection of antibodies to recombinant gag protein derived from human endogenous retrovirus clone 4-1 in autoimmune diseases. *Viral Immunol.* 1997; 10:137-47.
16. Hoffman R.W., Sharp G.C. Is antiU1 RNP a autoantibody positive connective tissue disease genetically distinct? *Journal of Rheumatology* 1995; 22: 586-58.
17. Bakri A.H, Ronnelid J., Gunnarsson I. et al. Increased serum levels of immunoglobulins, C - reactive protein type 1 and 2 cytokin in patients with mixed connective tissue disease. *Journal of autoimmunity* 1998; 11:503-8.
18. Jacob C.O, Fronek Z., Lewis G.D. et al. Heritable major histocompatibility complex classII associated differences in relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proceedings of the national Academy of Science of the USA* .1990; 87: 1233-37.
19. Hassan A.B, Nikita-Zake L., Padyukov, L., Karlsson G., Gupta M., Lindberg I.E., Sanjeevi C.B. MICA4/HLA-DRB1\*04/TNF1 haplotype is associated with mixed connective tissue disease in Swedish patients. *Hum. Immunol.* 2002; 64; 2: 290- 6.
20. Sharp G.C, Anderson P.C. Current concepts in the classification of connective tissue disease. Overlap syndromes and mixed connective tissue disease (MCTD). *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1980; 2: 29-274.
21. Reilly P.A, Evison G, Mc Hugh N.J, Maddison P.J. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology.* 1990; 17:777-84.
22. Alarcon Segovia D., Uribe-Uribe O. Mutilans-like arthropathy in mixed connective tissue disease. *Arthritis and Rheumatism.* 1979; 22:1013-19.
23. Stuart R.A, Maddison P.J. Altantoaxial subluxation in a patient with mixed connective tissue disease. *Journal of Rheumatology.* 1991; 18:1617-20.
24. Pivarien H.I. Patient with arthritis and anti U1RNP antibodies: a 10 years follow-up.*British Journal of Rheumatology.*1990; 9:345-48.
25. Black C.M, Maddison J.P, Welsh K.I. et al. HLA and immunoglobulin allotypes in mixed connective tissue disease. *Arthritis and Rheumatism,* 1977; 20:985-88.
26. Lazaro M.A., Maldonado J.A., Cocco M.D et al. Clinical and serological characteristics of patients with overlaps syndrom: is mixed connective tissue disease a distinct clinical entity? *Medicine* 1989; 68:58-65.



27. Oxenhandler R., Hart M., Corman L., Sharp G., Adelstein E. Pathology of skeletal muscle in mixed connective tissue disease. *Arthritis and Rheumatism* 1977; 20:985-88.
28. Doria A., Puttini P.C.S., Shoenfeld Y. Heart, rheumatism and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 2004.3.4:337-64.
29. Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clinics in chest medicine*.1998; 19: 733-746.
30. Kasukawa R, Nishimaki T, Takagi T et al. Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Clinical analysis of sixty patients in multiinstitutional study. *Clinical Rheumatology*. 1995; 9:56-62.
31. Watanabe H., Kaise S., Takeda I. et al. Anti endothelial cell antibodies in the sera of patients with mixed connective tissue disease. The clinical significance. *Fukushima Journal of Medical Science* 1997; 43:13-28.
32. Alpert M.A, Goldberg S.H, Singsen J.B, Durham J.B, Sharp G.C, M. Ahmad et al.. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation*1983; 68:1128-93.
33. Sanchez O., Humbert M., Sitbon O., Nunes H., Garcia G., Simonneau G. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *La revue de médecine interne*. 2002, 23, 1:41-54.
34. Leung W-H, Wong K-L , Lauc P et al. Echocardiographic identification of mitral valvular abnormalities in patients with mixed connective tissue disease. *Journal of Rheumatology* .1990; 17:485-488.
35. Jang JJ, Olin JW, Fuster V. A teenager with mixed connective tissue disease presenting with an acute coronary syndrome. *Vasc Med*. 2004; 9; 1:31-4.
36. Singsen B.H, Swanson V.L, Bernstein B.H et al. A histological evaluation of mixed connective tissue disease in childhood. *American Journal of Medicine*. 1980; 68:710-11.
37. Ozawa T., Ninomiya Y, Honma T. et al. Increased serum angiotensin I converting enzyme activity in patients with mixed connective tissue disease and pulmonary hypertension. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1995; 24:38-43.



38. Marshall J.B, Kreschmar J.M, Gerhart D.C, Winship D.H, Winn D., Treadwell E.L. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology*, 98, 1990:1232-38.
39. Bailey M, Licht H and Reynolds JC. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998; 27:747-82.
40. Nahon S, Bouhnik Y. Vascularites, collagénoses et tube digestif. *EMC-chirurgie*. 2004; 1, 5:573-81.
41. Rai T, Ohira E, Fukaya E, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Shishido S, Sato Y. A case of merged idiopathic portal hypertension in course of mixed connective tissue disease. *Hepatology research*. 2004; 30, 1: 51-55.
42. Yamaguchi N., Tokushige K., Haruta I., Yamaguchi K. and Hayashi N. Analysis of adhesion molecules in patients with idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol*, 1999; 14:364-69.
43. Mori, K Ishimura E., Goto H. et al. Idiopathic portal hypertension associated with high serum titer of antibodies and liver dysfunction. *J. Gastroenterol.* 1996; 31: 123-28.
44. Tokushige K., Yamauchi K., Hayashi N, Futagawa S., Hirose S. and Shirai T. The pathogenesis of idiopathic portal hypertension. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1996; 97 : 21-27.
45. Terade T, Nakamura Y. and Obata H. HLA-DR expression in the microvasculature of portal tract in idiopathic portal hypertension. Immunohistochemical characteristics and relation to portal phlebosclerosis. *Arch. Pathol, Lab. Med.* 1991; 115 :993-97
46. Gikawa H., Masuda T. and Sato S et al. Change in lymph vessels and portal veins in portal tract of patients with idiopathic portal hypertension: a morphometric study. *Hepatology*. 1998.27:1607-10.
47. Okada J, Hamana T., Kondo H. Anti-U1 RNP antibodies and aseptic meningitis in connective tissue disease. *Scand. J. Rheumatol.* 2003 ; 32 ; 4 : 247-52.
47. Koboyashi S, Magase M., Kimura et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease. *American Journal of nephrology*, 1985; 5:282-87.
49. Margaux J., Hayem G., Pallazo E., Chazerain P, De Bandt M., Haim T, Kahn M.F, Meyer O.. Clinical usefulness of antibodies to U1snRNP proteins in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Revue du Rhumatisme (English Edition)* 1998; 65, 6:378-86.





50. M-S. Doutre M.S. Anticorps anti-noyaux. Masson, Paris 2003.[www.E2med.com](http://www.E2med.com).
51. Hefferman M.P, Do J.H, Mehta J. Antinuclear antibodies in Dermatology. *Sem. Cut. Med. Surg* .2001; 20: 2-13.
52. Asano Y., Ihn H., Yamane K., Kubo M., Tamaki K. The prevalence and clinical significance of antiU1RNA antibodies in patients with systemic sclerosis. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120; 2:204-10.
53. J-M Hahn. Affections thyroïdiennes inflammatoires, in *Checklists de médecine Médecine Interne*. Maloine, Paris 1998 : 488.
54. Vianna M.A, Borges C.T, Borba E.F, Caleiro M.T., Bonfa E., Marie S.K. Myositis in mixed connective tissue disease: a unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis. *Arch. Neuropsychiatr.* 2004; 62; 4: 923-34.
55. Inoue C, Ikeda Y, Tanaka M, Sakazuma Y, Okamoto K. A case of mixed connective tissue disease showing a lymphoid follicle in muscle pathology. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003; 215; 1-2: 119-121.
56. De Bleecker J.L, Engeland A.G,. Butcher E.C. Peripheral lymphoid tissue like adhesion molecule expression in nodular infiltrates in inflammatory myopathies. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 255-60.
57. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Briani C, Zampieri S, Tarricone E, Gambari P.F. Pregnancy in rare autoimmune rheumatic diseases: UCTD, MCTD, myositis, systemic vasculitis and Behçet disease. *Lupus* 2004, 13; 9:690-95.
58. Kaufman R.L, Kiditrou R.C. Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparision with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1982.9, 4: 549-55.
59. Horita Y, Tsunoda S, Inenaga T, KawanoY, Ishibashi-Ueda H, Chiba Y, Takashita S. Pregnancy outcome in nephrotic syndrom with mixed connective tissue disease. *Nephron Journals*, 2001, vol 98.
60. Turner T.L. *Pediatr Rev.* 2000; 21:389-92.
61. Tiddens H.A.W.M, Van Der Net J.J, De Graeff-Meeder E.R., Fiselier T.J.W, De Rooij D.J, Van Luijik W.H.J, Herzberger K,. Van Venrooij L.W.A,. Zegers B.J.M, kuis W. Juvenile-onset mixed connective tissue disease: Longitudinal follow up. *Journal of Pediatrics*. 1993, 122; 2:191-97.



62. Chemli J, Yacoubi T, Geudira I, Jeddi M, Korbi S, Harbi A. Mixed connective tissue disease revealed by chronic lymphocytic meningitis in infant. *Archives de Pédiatrie*. 2004;1.
63. Alarcón –Segovia D. & Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In R. Kasukawa & G.C. Sharp (eds). *Mixed connective tissue disease*: 33-40. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987:26-129.
64. Amigues J.M, Cantagrel A, Abba Ml, Mazières B. Comparative study of four diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *Journal of Rheumatology*. 1996; 23, 12: 2055-62.
65. Ulmer A, Kotter I, Pfaff A, Fierlbeck G. Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:123-7.
66. Burdt M.A, Hoffman R.W, Deutcher S.L, Wang G.S, Johnson J.C, Sharp G.C. Long term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. 1999; 42, 5:899-909.
67. Devulder B, Hatron P-Y, Hachulla E. Lupus érythémateux systémique. *Abrégés Médecine interne*. Masson 2002. 95 -101.
68. Hatron P-Y, Devulder B, Hachulla E. Sclérodermies. *Abrégés de médecine interne*. Masson, Paris 2002.108-114.
69. Perelman R, Pelerman S. Cas cliniques en pédiatrie. *Médecine-Sciences*, Flammarion. 1998 : 94-100.

PERMIS D'IMPRIMER

Lu et approuvé

Le président de mémoire

**Signé** : Pr RAPELANORO RABENJA F.

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen

**Signé** : Pr RAJAONARIVELO Paul

Nom et prénoms : **RAMAROZATOVO Lala Soavina**

Titre du mémoire : **LES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES AU COURS DU SYNDROME DE SHARP A ANTANANARIVO.**

### **RESUME**

Rubrique : Médecine

Nombre de page : 56

Nombre de tableau : 01

Nombre de figure : 3

Nombre d'annexe : 01

Références bibliographiques : 69

Le syndrome de SHARP ou connectivite mixte est une maladie auto-immune rare encore méconnue à Madagascar.

Objectifs : décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des premiers cas de syndrome de SHARP à Antananarivo. Mettre en évidence les difficultés rencontrées pour établir leur diagnostic.

Observations : Trois cas, tous de sexe féminin, ont été colligés sur deux ans de janvier 2002 à décembre 2004. La première patiente âgée de 42 ans présentait des signes cliniques de sclérodermie systémique, la deuxième patiente âgée de 52 ans associait des signes de lupus érythémateux systémique et de sclérodermie systémique. Les examens paracliniques surtout immunologiques avaient permis à ces patientes de remplir les critères diagnostiques d'ALARCON SEGOVIA posant le diagnostic de syndrome de SHARP. La troisième patiente, enceinte, n'avait pu faire que quelques examens paracliniques mais le diagnostic avait été posé devant l'association clinique de sclérodermie systémique et d'arthrite rhumatoïde.

Discussion : les caractéristiques cliniques et biologiques des cas malgaches de syndrome de SHARP sont similaires à celles des cas rapportés par la littérature. Il faut cependant noter l'importance des difficultés rencontrées pour établir le diagnostic à cause de manque de moyens techniques et surtout pécuniaires.

### **SUMMARY**

Mixed connective tissue disease is a rare and unknown auto-immune disease in Madagascar.

Objective: To describe the clinical and biological features of mixed connective tissue disease in Antananarivo. To highlight many problems for diagnose mixed connective tissue disease.

Observations: Three cases of MCTD were collected between January 2002 and december 2004. First case, a woman aged 42 had clinical features of systemic sclerosis, the second case; a woman aged 52 had clinical features of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Diagnosis of MCTD was retained with biological, immunological features and ALARCON SEGOVIA's criterias. Third case, a pregnant woman aged 24 had clinical features of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. She could not do biological and immunological laboratory evaluation but diagnosis of MCTD was retained.

Discussion: Clinical, biological and immunological features of Malagasy's MCTD cases have similarity of literature's MCTD cases. Financial and technical problems are important obstacles to diagnose MCTD in Antananarivo.

Mots clés : Connectivite mixte, syndrome de SHARP.

Directeur de mémoire : Professeur RAPELANORO RABENJA F.

Adresse de l'auteur : IVB 19 Ambatomitsangana – ANTANANARIVO 101.