

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acide Aminé

ACPA : Analyse chromosomique sur puce à ADN

ACR : American College of Rheumatology

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine Aminotransférase

ANCA : Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

ANN : Anticorps anti-nucléaires

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : ARN messager

ARNr : ARN ribosomal

ARNt : ARN de transfert

ASAT : Aspartate aminotransférase

ASP : Affected sib pair

BAFF : B-cell activating factor

BAFF-R : B-cell activating factor Receptor

BANK1: B-Cell Scaffold Protein With Ankyrin Repeats 1

BCMA : B cell maturation antigen

BLK : B lymphocyte kinase

CCP : Peptides Cycliques Citrulinés

CD : Cluster of differentiation

CDm : Cellule dendritique myéloïde

CDp : Cellule dendritique plasmocytoïde

c-FLIP : cellular FLICE-like inhibitory protein

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

COX : Cyclo-oxygénase

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CpG : Cytosine-phosphate-guanine
CPK : Créatine Phosphokinase
CRP : Protéine C réactive
CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte associated
DAS28 : Diseases Activity Score 28
DM : Dermatomyosite
DNMT : DNA methyltransferases
EBV : Epstein Barr virus
ECT : Extrait de cellules thymiques
EN : Echelle numérique
ESSDAI : Eular Sjögren Syndrome Disease Activity index
ESSPRI : Eular Sjogren's Syndrome Patients Reported index
EULAR : European League Against Rheumatism
EULAR : European League Against Rheumatism
EVA : Echelle visuelle analogique
FAN : Facteurs antinucléaires
GAD : Anti-acide glutamique décarboxylase
Gadd : Growth arrest and DNA-Damage-inducible
GT : Glutamyl transférase
GTF21 : General transcription factor
GWAS : Genome-wide association study
HAQ : Health Acessement quationary
HAT : Histones acétyle transférases
HDAC : Histones déacétylases
HLA : Human Leucocyte Antigen
HTLV : Human T-lymphotropic virus
ICAM : Intercellular adhesion molecules
IFN- γ : Interféron γ
Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IRF5 : Interferon Regulatory Factor-5.

ITGAM : Integrin alpha M

JAK : Janus Kinases

Kb: kilobases

LB : Lymphocyte B

LBm : Lymphocyte B mature

LcB : Lymphocyte B

LcT : Lymphocyte T

LDH : Lactate Déshydrogénase

LES : Lupus érythémateux systémiqu

LT : Lymphocyte T

MAI : Maladie auto-immune

MI : Myosite à inclusion

MNAI : Myosite nécrosante auto-immune

MUSK : Muscle-specific kinase

NAD : Nombres d'articulations douloureuses

NAG : Nombre d'articulations gonflées

NHP : Nottingham health profile

PAL : Phosphatases Alcalines

PCA : Polychondrite Chronique Atrophiante

PDCD1 : Programmed Cell Death 1

PM : Polymyosite

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PTPN22 : Protéine thyrosine phosphate de type non récepteur 22

RNP : Ribonucléoprotéine

RR : Risque relatif

ScS : Sclérodermie Systémique

SF-36 : Short Form-36

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

SGSP : Syndrome de Gougerot Sjogren Primitif

SGSS : Syndrome de Gougerot Sjogren Secondaire

SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SNP : Single Nucleotide Polymorphisms

SPA : Spondylarthrite ankylosante

SpA : Spondyloarthritis

STAT4 : Signal transducer and activator of transcription 4

TACI : Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor

TCR : Récepteur des cellules T

TGF- β : Transforming growth factor beta

Th : T helper

TLRs : Toll-like receptors

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

TRAF1 : TNF receptor-associated factor 1

TSH : Thyroid-stimulating hormone

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Le continuum des maladies immunologiques, avec des exemples	7
Figure 2: Structure primaire d'un fragment d'ADN les appariements entre les bases sont représentés par les pointillés.	10
Figure 3: Les composants génétiques et épigénétiques déterminant la fonction des gènes	13
Figure 4: Modèle du risque génétique appliqué à l'hérédité des maladies auto- immunes dans les modèles de souris.	14
Figure 5: Mécanismes de régulation épigénétique de l'expression des gènes.	19
Figure 6: principaux mécanismes épigénétiques de régulation des gènes	20
Figure 7: Les mécanismes de modifications biochimiques des histones	21
Figure 8: Mécanisme d'action des miRNA	21
Figure 9: Répartition des cas index selon le genre.	51
Figure 10: Répartition des cas-index selon l'âge au diagnostic	52
Figure 11: Répartition des cas index en fonction de statut matrimonial.	54
Figure 12: Répartition des cas index en fonction du niveau d'étude.....	55
Figure 13: Répartition des cas index en fonction de la profession.....	55
Figure 14: Répartition selon le mode de début	56
Figure 15: Répartition des cas index en fonction du type de connectivité.....	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Epidémiologie des connectivites	26
Tableau II: Répartition des cas index selon l'Origine géographique	53
Tableau III: Répartition des cas index selon leur ethnie.....	54
Tableau IV: La prévalence des connectivités dans les familles selon celle des cas index	63
Tableau V: Risque de récurrence (RR) des connectivités dans les familles en fonction de degré d'apparenté selon celle des cas index.....	64
Tableau VI: Nombre de cas récurrence d'une connectivite dans les familles selon celle des cas index	64
<u>_Toc48442175</u> Tableau VII: Risque par rapport à la population générale pour le connectivites les fréquentes	65
Tableau VIII: Prévalence des affections retrouvées en fonction du degré d'apparenté.	66
Tableau IX: Risque de récurrence selon sexe du cas index.....	71
Tableau X: Répartition de l'atteinte des apparentés (par degré) selon celle du cas index: variabilité du phénotype auto-immun.....	68
Tableau XI: Répartition des phénotypes auto-immuns retrouvés en fonction du degré d'apparenté et leurs prévalences.....	69
Tableau XII: Répartition des comorbidités en fonction du degré d'apparenté	70

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
PREMIERE PARTIE REVUE DE LA LITTERATURE	4
1. CADRE NOSOLOGIQUE DES MALADIES AUTOIMMUNES	5
2. INFORMATION GENETIQUE :.....	7
2.1. Historique	7
2.2. Chromosomes humains.....	8
3. EPIGENETIQUE :.....	13
3.1. Les facteurs épigénétiques :.....	13
3.2 Mécanismes épigénétiques :	18
3.3. Génétique des maladies auto-immunes	22
4. EPIDEMIOLOGIE DES CONNECTIVITES	23
5. DIAGNOSTIC.....	27
5.1. Diagnostic positif	27
5.2 Diagnostic différentiel	33
5.3. Diagnostic étiologique	33
5.4. Diagnostic de retentissement.....	33
5.6. Pronostic	34
5.7. Traitement	35
5.7.1. But	35
5.7.2. Moyens	35
5.7.3. INDICATIONS	42
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	43
1. PATIENTS ET METHODE :.....	44
1.1. Cadre d'étude.....	44
1.2. Type et durée de l'étude	44
2. RESULTATS	51
2.1. Donnés épidémiologiques	51
2.2. Données cliniques.....	56

2.3. Données paracliniques :	58
2.4. Formes cliniques :	59
2.5. Activité et Retentissement :	60
2.6. Données Thérapeutiques :	62
2.7. Données Evolutives :	62
3. DISCUSSION.....	71
3.1. Données épidémiologiques.....	71
3.2. Données diagnostiques	76
3.3. Données pronostiques.....	79
3.3. Données thérapeutiques.....	82
CONCLUSION	81
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES.....	83
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	84
ANNEXE.....	98

INTRODUCTION

Les connectivites sont des pathologies auto-immunes non spécifiques d'organes, caractérisées par une atteinte inflammatoire diffuse des organes ou systèmes d'organes. Leur origine résulte d'un déterminisme génétique monogénique ou polygénique. [28, 102]

Leur prévalence dans la population générale occidentale est estimée entre 5% et 20 % [143]. Elles prédominent chez la femme quelle que soit la population d'étude [86], en raison entre autres de l'inactivation du chromosome X [50].

Leur âge moyen de survenue est situé entre 30 et 60 ans.

Les maladies auto-immunes monogéniques (encore qualifiées de monofactorielles ou mendéliennes) sont dues à des anomalies génétiques qui ne concernent qu'un seul gène (maladies monogéniques). Leur composante génétique est, par conséquent, prépondérante, car elle suffit à expliquer la maladie. En effet, une modification d'une seule base dans la séquence codante du gène suffit à engendrer la maladie. Toutefois pour certaines de ces maladies monogéniques, la présence d'une mutation morbide dans un gène n'est pas inéluctablement synonyme de pathologie. En effet, des gènes modificateurs peuvent empêcher l'expression phénotypique de la pathologie en interagissant avec l'allèle morbide impliqué. On parle alors d'une pénétrance incomplète (pénétrance complète : 100 % des porteurs sont atteints).

Les maladies mendéliennes se transmettent selon des modes de transmission bien précis : autosomique dominant, autosomique récessif, dominant lié à l'X et récessif lié à l'X. Leur prévalence dans la population générale est, en règle générale, relativement faible (< 5%). Les principales MAI monogéniques sont : le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité, le syndrome APECED, le syndrome IPEX et le lupus érythémateux systémique mongénique [79]. Tout comme les maladies monogéniques, les maladies complexes ont un déterminisme génétique, car elles ont une nette tendance à être familiales, sans toutefois présenter un mode de transmission clairement identifiable. Certaines maladies complexes peuvent montrer, dans une minorité des familles, un profil de transmission mendélienne en apparence

monogénique, mais, dans la grande majorité des familles, la répartition des sujets atteints ne suit aucun mode de transmission mendélien classique.

L'hérabilité de ce type de pathologie est liée à plusieurs gènes (déterminisme polygénique ou oligogénique selon qu'un grand nombre ou seulement quelques gènes sont impliqués); chacun d'entre eux n'est ni indispensable, ni suffisant, pour causer à lui seul la maladie. On parle donc plutôt de gènes de susceptibilité. La susceptibilité à ces maladies résulte de l'action combinée (effets additifs, effets multiplicatifs) d'un grand nombre de gènes. Ainsi l'éclosion de ces formes de MAI résulte de plusieurs gènes, de l'existence d'interactions complexes entre gènes (épistasie) et par l'influence de facteurs environnementaux (délétères ou protecteurs). Ces pathologies sont donc multifactorielles et la maladie ne se développerait que lorsque les interactions gènes-environnement dépassent le seuil pathologique de susceptibilité.

Au contraire des maladies monofactorielles, les maladies complexes sont fréquentes dans la population générale. Ce sont des maladies dont le clinicien est le plus confronté [69]. Par ailleurs, «les formes familiales de connectivites » peuvent être définies comme l'agrégation de deux ou de plusieurs connectivites au sein d'une famille. A savoir des familles multiplex [26, 27,29].

Il s'agit essentiellement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), le Lupus érythémateux systémique (LES), la sclérodermie systémique (ScS), les myopathies inflammatoires idiopathiques(MII), le syndrome des anti-phospholipides (SAPL), le syndrome de Sharp (SS), certaines vascularites (vascularites à ANCA : Polyangéite microscopique, Granulomatose avec polyangéite :ex maladie de Wegener, Granulomatose hyperéosinophilique avec polyangéite : ex syndrome de Churg Strauss), la polychondrite atrophiante chronique (PAC) et les connectivites indifférenciées . Les principaux facteurs génétiques identifiés prédisposant à l'auto-immunité sont : les gènes HLA mais aussi les gènes non HLA, confirmant au passage leur caractère polygénique. Les principaux gènes non HLA incriminés sont : le gène PTPN22, le gène CTLA4 et le gène PDCD1 [6,12, 13, 26,27]. Ces gènes sont associés

aussi bien aux MAI systémiques qu’aux MAI spécifiques d’organes, suggérant une base génétique commune à l’auto-immunité [30].

La détermination du caractère héréditaire des maladies auto-immunes repose sur plusieurs stratégies dont celles des études d’agrégation familiale [30], les études de jumeaux [35, 89,90] et les modèles animaux [92]. Les moyens d’analyse génétique sont multiples, souvent complémentaires, sont : les méthodes classiques (études d’association et de liaison) et plus récemment les études GWAS [35].

Les études sur les maladies systémiques en Afrique, notamment subsaharienne sont centrées surtout sur celles auto-immunes au sein desquelles elles sont restreintes à leurs formes sporadiques [56,122] .Les études d’agrégation familiale de MAI sont essentiellement rapportées dans la littérature occidentale [70,97]. En Afrique, l’essentiel des études sur les MAI porte sur leurs formes sporadiques en apparence ; les études des formes familiales apparaissent rares. Les rares études retrouvées portant sur les connectivites familiales sont : au Maroc sur le LES [86] ; au Tunisie sur LES [58] au Sénégal sur les MAI [25], sur le SGS et la PR [23,24] et les connectivites dans leur globalité. [31]

L’objectif de notre étude, était de colliger dans le service de rhumatologie du CHU Aristide Le Dantec, les formes familiales de MAI systémiques, encore appelées connectivites, afin d’en déterminer les aspects épidémiologiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques

Ceci dans le but d’apporter une contribution à l’adoption d’une stratégie diagnostique préventive, voire prédictive concernant ces maladies dans nos régions, afin d’en améliorer le pronostic par une prise en charge précoce.

Pour ce faire notre travail sera divisé en deux parties :

- Une première constituée par la revue de la littérature
- Une seconde portant sur la description de la méthodologie adoptée, la présentation des résultats, la discussion des résultats et une conclusion générale avec recommandations et perspectives de l’étude.

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

1. CADRE NOSOLOGIQUE DES MALADIES AUTOIMMUNES

La détermination du phénotype à étudier est cruciale pour interpréter la signification et la validité des études génétiques.

Ainsi, nous allons rappeler le cadre nosologique des maladies auto-immunes au regard des dernières données de la littérature.

Les maladies systémiques sont des affections inflammatoires diffuses, intéressant d'une manière concomitante ou successive les organes ou systèmes d'organes. Sont exclues de ce cadre :

- Les maladies infectieuses, liées à la présence dans l'organisme d'un micro-organisme à l'état vivant c'est-à-dire cultivable. Il peut s'agir de bactéries, de parasites, virus ou mycoses. Toutefois, ces maladies infectieuses sont susceptibles de se compliquer de pathologies post-infectieuses, déclenchées par le micro-organisme, mais survenant à distance de l'épisode septique, sans présence au moment de la pathologie post-infectieuse du micro-organisme dans les organes atteints. Ces affections post-infectieuses résultent de mimétisme moléculaire. Ce sont les arthrites réactionnelles, associées à l'allèle HLA-B27, qui font partie des spondyloarthrites et les autres pathologies post-infectieuses tels que le RAA, la maladie de Poncet.
- Les pathologies tumorales, définies par la prolifération clonale des cellules d'un tissu donné. La tumeur pouvant être bénigne, en règle focale, ne donnant pas de métastases, ne récidivant pas à l'exérèse et n'engageant pas en règle le pronostic vital. La tumeur maligne ou cancer, au contraire, est susceptible de se compliquer de métastases, de syndromes paranéoplasiques, récidivent aux traitements et peuvent engager le pronostic vital.
- Bien qu'étant exclues des maladies systémiques, les affections infectieuses et tumorales peuvent cependant s'associer aux maladies systémiques.
- Quant aux maladies systémiques proprement dites, elles sont individualisées en 2 cadres polaires pouvant être associées chez un même malade :

- Les maladies systémiques auto-immunes ou connectivites, résultant d'un mécanisme d'auto-immunité, sous-tendu par l'immunité adaptative : lymphocytes B, lymphocytes TCD4+ et TCD8+. Elles sont le plus souvent associés à des autoanticorps utilisés comme outils diagnostiques inclus parmi les critères de classification usuels de ces affections ;
- Les maladies systémiques auto-inflammatoires, impliquant seulement en règle l'immunité innée, en particulier l'inflammasome avec production excessive d'IL1-bêta et d'IL18, responsable des signes observés. Ces affections sont séronégatives aux stigmates d'auto-immunité (anticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïde, anti-peptides citrullinés, ANCA, etc).

Qu'elles soient auto-immunes ou autoinflammatoires, les maladies systémiques peuvent être :

- Monogéniques ou polygéniques,
- Associées, ce qui traduit un continuum entre ces 2 formes polaires de maladies. Les formes associées sont essentiellement les spondyloarthrites et la maladie de Behçet.

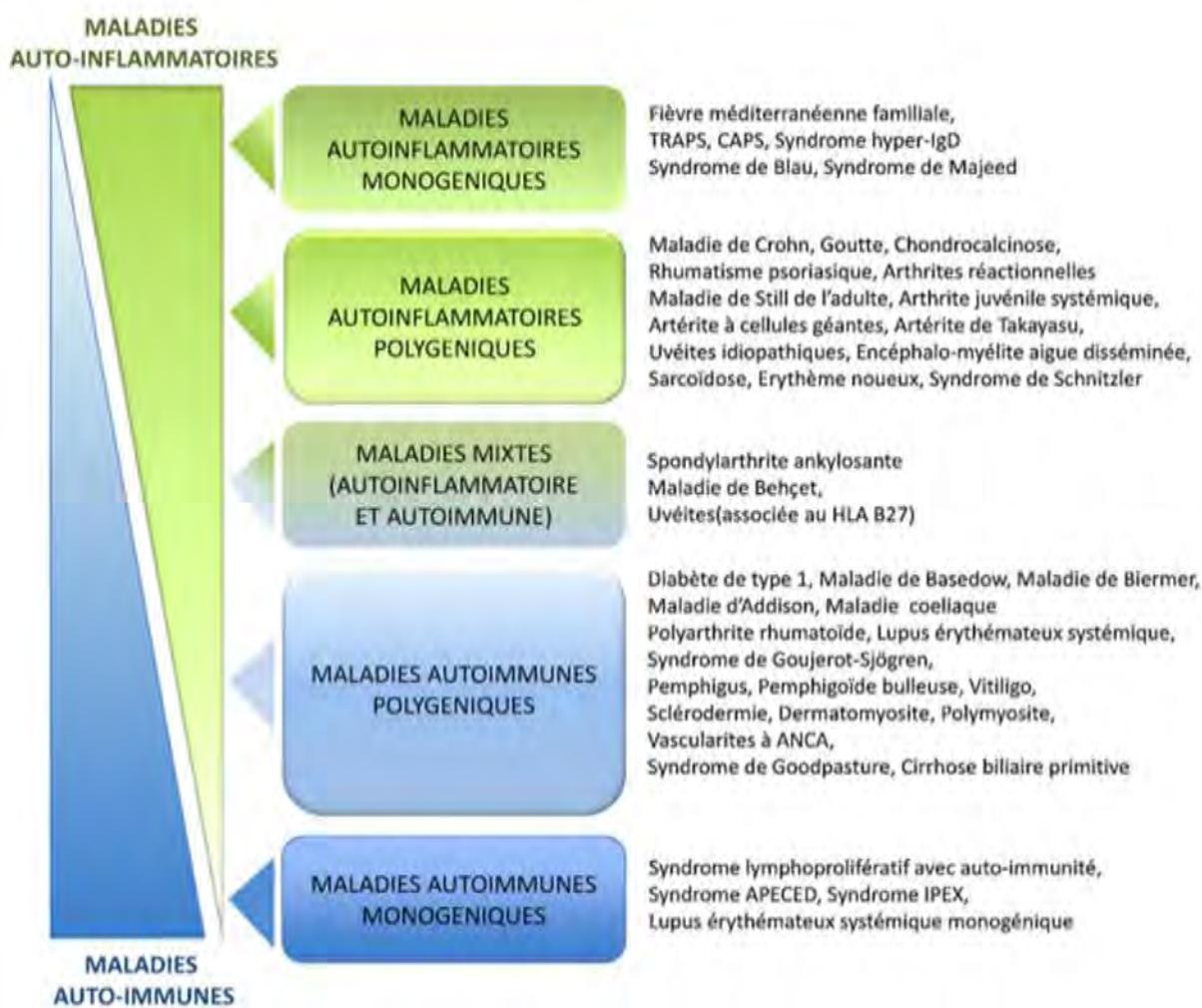


Figure 1. Le continuum des maladies immunologiques, avec des exemples [79].

2. INFORMATION GENETIQUE :

La génétique humaine est la science de l'hérédité, qui s'intéresse à toutes les maladies à caractère héréditaire. Elle étudie la transmission des caractères anatomiques, cytologiques et fonctionnels des parents vers les enfants. Ces caractères qui constituent le génotype sont transmis par les gamètes. Le phénotype final, sous lequel se présente l'individu, résulte de l'expression de ces caractères. [65 ,34]

2.1. Historique [21]

C'est en 1651, que William Harvey suggère que les individus vivants proviennent « d'ovules ». En 1859, Charles Darwin devient mondialement célèbre avec son ouvrage De l'origine des espèces. Quelques années plus tard, Grégor Mendel, en 1865, présente ses

fameux principes sur l'hérédité. Mais, il faudra attendre 1953, pour que James Watson et Francis Crick décrivent la structure en double hélice de l'acide désoxyribonucléique (ADN), travaux récompensés en 1962 par le prix Nobel. Puis vint la cartographie du génome humain, et enfin, l'attribution du prix Nobel de médecine et de pharmacologie de 2009 à trois chercheurs américains, Élisabeth Blackburn, Carole Greider et Jack Szosztak, pour leurs travaux sur les télomères et la télomérase.

2.2. Chromosomes humains

Le chromosome est une structure cellulaire microscopique constitué de molécules d'ADN, de protéines (les histones et les protéines non histones). Il est le support physique des gènes, supports de l'information génétique, transmis des cellules mères aux cellules filles lors des divisions cellulaires [65].

Structure des chromosomes humains [65].

Chez les eucaryotes, en particulier l'homme, les chromosomes se trouvent dans le noyau cellulaire. Chaque cellule somatique humaine possède 22 paires de chromosomes homologues également appelés autosomes, numérotés de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels appelés hétérochromosomes ou gonosomes, soit un total de 23 paires chromosomes.

Les cellules sexuelles ou gamètes ne possèdent qu'un seul exemplaire de chaque chromosome, au contraire des cellules somatiques.

Le sexe d'un individu est déterminé par le système XY : les femmes possèdent 2 chromosomes X (XX), tandis que les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y (XY). Les 2 chromosomes X de la femme sont homologues, mais le chromosome Y n'est homologue au chromosome X que pour une petite partie (région pseudo-autosomique). Les chromosomes sont linéaires dont chacun possède son propre centromère, avec un ou deux bras se projetant à partir de celui-ci.

Les extrémités des chromosomes sont appelées télomères. Les chromosomes ne sont identifiables que pendant la mitose, avant la métaphase, au cours de laquelle, ils deviennent visibles en microscope, composés alors de 2 chromatides (structure condensée

en forme de bâton et composé de chromatine). Chaque chromatide est composée d'une seule molécule d'ADN. Lors de la métaphase, le chromosome correspond à une structure totalement condensé, en chromatine, en forme de pelote de laine, à l'aspect fibreux, composée d'hétérochromatine (régions condensées) et d'euchromatine (régions décondensées).

- L'hétérochromatine, très compacte, est composée de l'ADN principalement inactif, se subdivise en 2 types :
 - l'hétérochromatine constitutive qui n'est jamais exprimée. Chez le mâle, le chromosome Y est composé essentiellement d'hétérochromatine constitutive ;
 - l'hétérochromatine facultative qui contient des gènes inactivés pouvant être parfois exprimés. Les femelles des mammifères ont 2 chromosomes X dont un est largement inactif, qu'on peut observer dans le noyau interphasique sous le nom de corpuscule de Barr ou chromatine X.
- L'euchromatine, plus relâchée, est composée de l'ADN actif, exprimé en protéine. La chromatine est constituée de particules enchaînées linéairement appelées nucléosomes, empilés les uns sur les autres à la manière d'un collier de perles. Chaque nucléosome est constitué d'une partie centrale cylindrique protéique autour de laquelle s'enroule l'ADN. Les protéines constitutives du nucléosome sont les histones, protéines basiques interagissant avec l'ADN par des liaisons ioniques. La partie centrale du nucléosome est un octamère rassemblant deux copies des histones H2A, H2B, H3 et H4, l'histone H1 servant aux interactions entre nucléosomes.

ADN [19]

Structure

La molécule d'ADN est formée d'un pentose, le désoxyribose ; un groupement phosphate et 4 types de base azotées : les bases pyrimidiques (cytosine : C et thymine : T) et les bases puriques (adénine : A, guanine : G). Chaque sous-unité d'ADN composée d'un désoxyribose, d'un groupement phosphate et d'une base, est dénommée nucléotide. L'ADN est organisé à la manière d'une double hélice, avec la colonne vertébrale

composée de sucres et phosphate et les paires de bases liées par des liaisons hydrogène : 3 entre la C et G et 2 entre A et T.

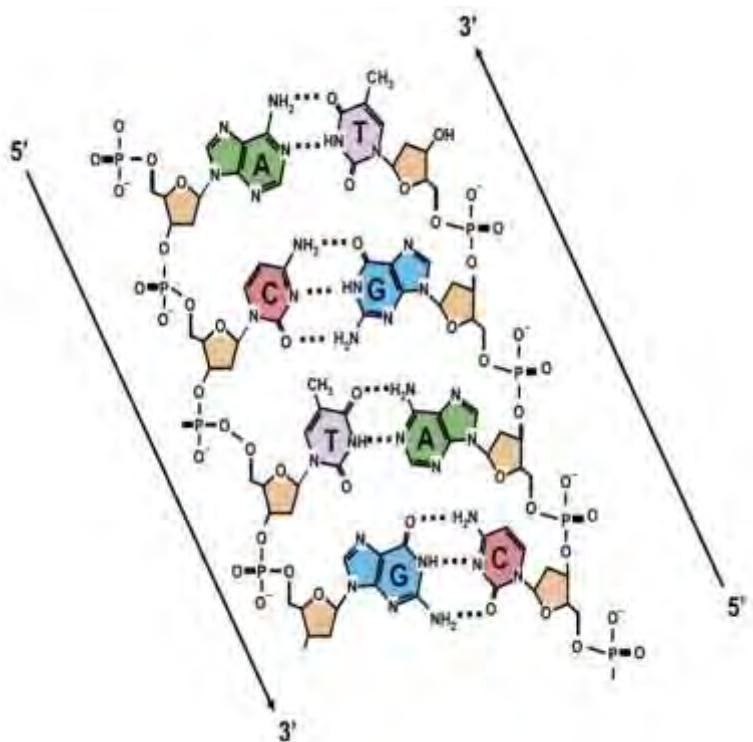


Figure 2: Structure primaire d'un fragment d'ADN les appariements entre les bases sont représentés par les pointillés. [111]

RéPLICATION de l'ADN

La réPLICATION de l'ADN ou duplication de l'ADN, dépend essentiellement du principe de l'appariement des bases complémentaires. Ce phénomène permet à l'un des brins d'une molécule d'ADN double brin de former une matrice pour la synthèse d'un nouveau brin complémentaire, sous l'action de l'ADN polymérase.

Types d'ADN

Le génome humain est composé de trois milliards de paires de bases réparties dans 3 types de séquences d'ADN : ADN non répétitif (45%), ADN répétitif dispersé (45%) et ADN satellite (10%). Les 2 dernières catégories représentent des séquences répétées d'ADN : séquences répétées courtes (éléments SINE) et longues (éléments LINE) dans

l'ADN répétitif dispersé et séquences répétées en tandem : les mini satellites et microsatellites. Moins de 5% de l'ADN humain code effectivement pour des protéines.

ARN [19]

Structure

Comme l'ADN, l'ARN est composé de sucres (oses), de groupements phosphate et de bases azotées. Il diffère de l'ADN sous 3 aspects : le sucre est un ribose au lieu d'être un désoxyribose, l'uracile remplace la thymine dans les 4 bases et l'ARN est le plus souvent en simple brin.

Synthèse des protéines [61]

La synthèse des protéines se déroule dans le cytoplasme. Les informations contenues dans l'ADN doivent être transportées vers le cytoplasme, puis utilisées pour déterminer la composition des protéines. Ce processus comprend 2 étapes : la transcription et la traduction.

Code génétique

Les protéines sont composées d'un ou plusieurs polypeptides, eux-mêmes formés de séquences d'acides aminés. L'organisme renferme 20 acides aminés différents, et les séquences d'acides aminés constituant les polypeptides doivent d'une certaine façon être déterminées par l'ADN après sa transcription en ARNm. Les acides aminés qui composent les protéines sont codés par des unités de 3 bases d'ARNm, appelés codons. Il existe 64 codons possibles et seulement 20 AA ; le code génétique est pour cette raison qualifié de dégénéré.

L'une des caractéristiques importantes du code génétique est qu'il est universel : pratiquement tous les organismes vivants utilisent les mêmes codes d'ADN pour spécifier les AA. Une exception connue à cette règle est observée dans les mitochondries qui possèdent leur propre molécule d'ADN extranucléaire. Plusieurs codons communs à l'ADN mitochondrial et à l'ADN nucléaire codent pour des AA différents.

Gènes [65]

Les gènes sont les unités de base de l'hérédité. Ils sont contenus dans les chromosomes et sont composés d'ADN.

Les gènes sont composés de l'extrémité 5' et 3' : d'un promoteur (TATA : site d'initiation de la transcription), d'exons, d'introns et d'un site de polyadénylation (AATAAA).

- Un gène donné occupe un emplacement donné sur un chromosome donné appelé locus.
- A un locus donné, il y a un gène qui code pour une protéine donnée. Mais les gènes de ce locus peuvent présenter des variantes appelées allèles.
- le génotype représente l'ensemble des allèles présents sur les chromosomes
- le phénotype est l'ensemble des caractères observables d'un individu. C'est le résultat des interactions entre les gènes de l'individu et les facteurs environnementaux.
- un haplotype est un ensemble de gènes situés côte à côte sur un chromosome. Ils sont généralement transmis ensemble à la génération suivante, et sont dits génétiquement liés.

Polymorphisme génétique [21]

Les mutations créent de nouveaux allèles, c'est-à-dire de nouvelles formes d'un gène donné. Un gène est dit polymorphe lorsqu'il existe, dans une population, sous plusieurs formes, chez au moins 1 % des individus. Le génotype d'un individu donne la composition en allèles de l'individu. À chaque phénotype correspond en général plusieurs génotypes. Les mutations peuvent être bénéfiques, si elles résultent en une amélioration de la fonctionnalité de la protéine, bien qu'elles soient le plus souvent négatives. Chez les organismes, comme l'homme, possédant des paires de chromosomes, deux allèles sont présents pour un gène donné. On distingue alors les allèles dominants (s'exprimant dès qu'ils sont présents), des allèles récessifs (muets lorsqu'ils sont associés à l'allèle dominant, cas des cellules hétérozygotes). Il existe parfois des allèles codominants : les deux allèles en présence s'expriment. Les allèles récessifs ne s'expriment que lorsque la cellule est homozygote pour ce gène (elle possède deux allèles identiques).

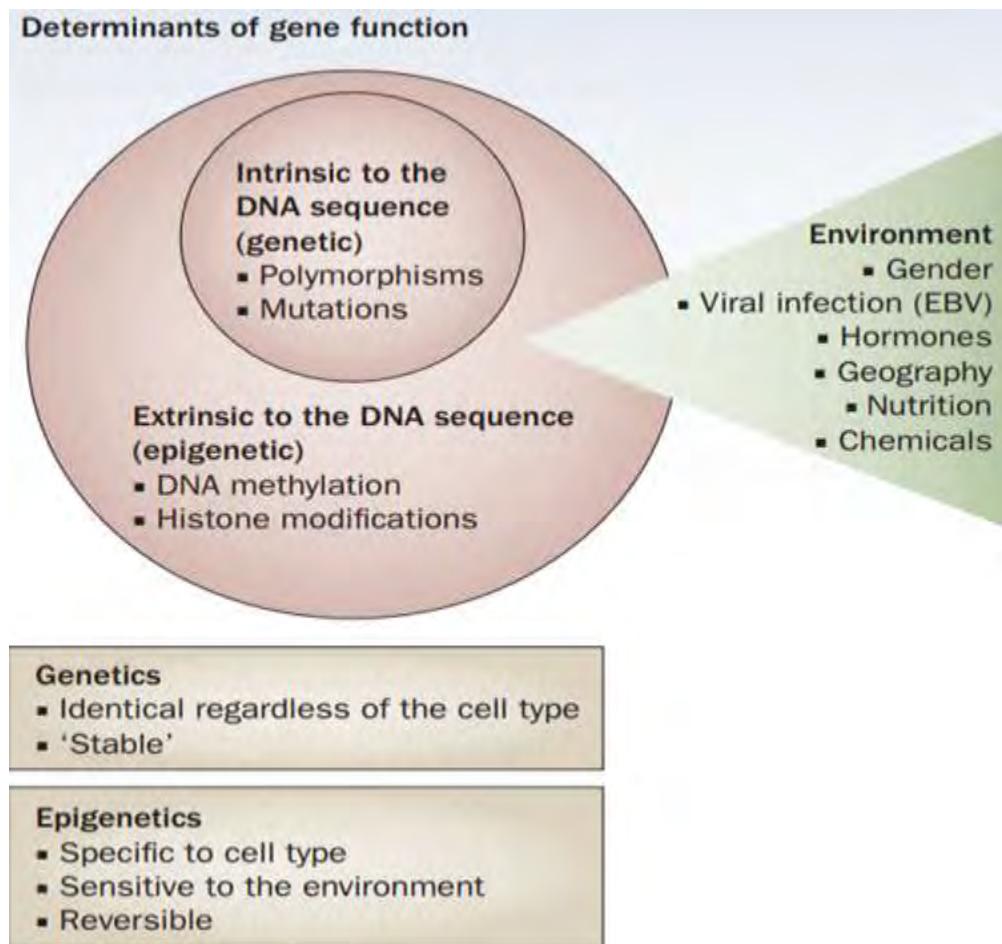


Figure 3: Les composants génétiques et épigénétiques déterminant la fonction des gènes [21].

3. EPIGENETIQUE :

L'épigénétique est selon Conrad Waddington est « la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, faisant apparaître le phénotype

3.1. Les facteurs épigénétiques :

Ce sont globalement les facteurs pathogéniques environnementaux.

- **Sexe :**

Il existe une prédominance féminine des maladies autoimmunes quelle que soit la population d'étude. Parmi les facteurs explicatifs, on décrit dans la littérature l'inactivation du chromosome X. [50,51].

Ceci rend compte comme l'indique les modèles murins de l'autoimmunité une expression plus précoce de la maladie chez les femmes par rapport aux hommes [92].

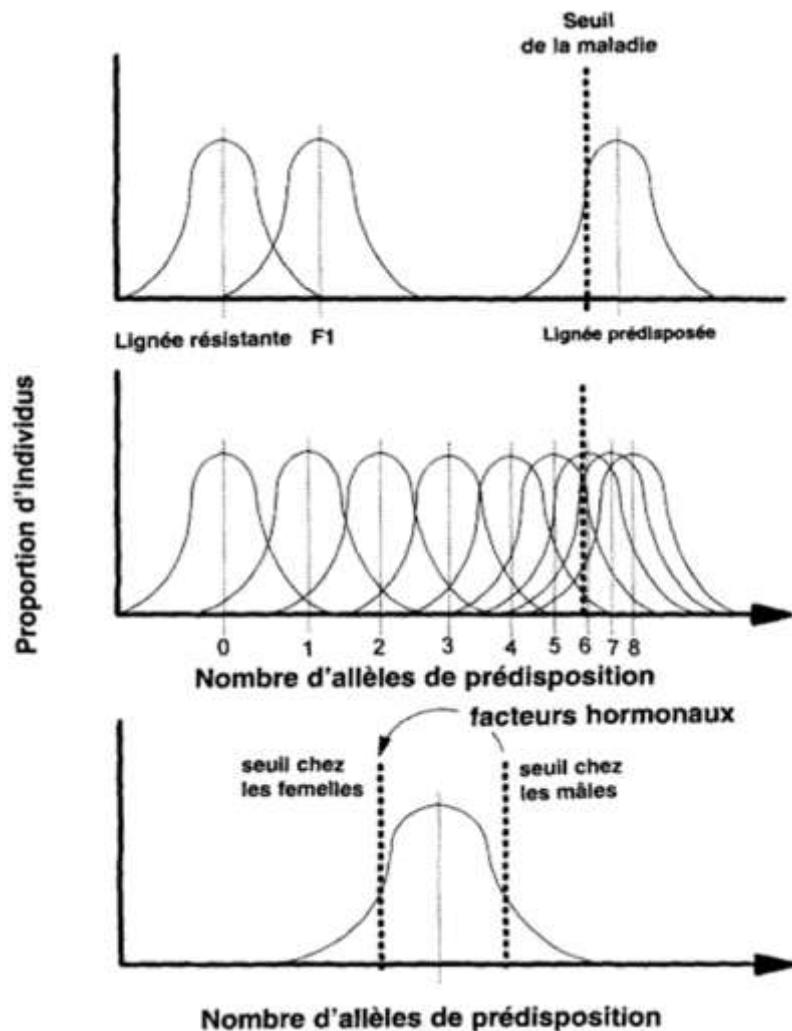


Figure 4: Modèle du risque génétique appliqué à l'hérédité des maladies auto-immunes dans les modèles de souris.

L'axe des abscisses représente le nombre d'allèles de prédisposition, correspondant à un risque croissant de développer la maladie et l'axe des ordonnées la proportion des animaux concernés. La position du seuil de la maladie est indiquée par des traits pointillés gras. Dans la figure supérieure, les courbes en cloche représentent la distribution de la probabilité de la maladie pour deux lignées et pour leur hybride F1. La variance de la distribution des probabilités autour de la moyenne (ligne pointillée) indique des interactions avec des facteurs d'environnement. Noter que la position de la courbe de l'hybride F1 par rapport au seuil peut varier selon que le mode de transmission des gènes

contrôlant la différence du caractère entre les deux lignées considérées est dominant ou récessif. La figure centrale montre la distribution de la probabilité de la maladie chez les descendants d'un croisement en retour ou d'une F2 entre ces deux souches en fonction du nombre d'allèles de prédisposition (arbitrairement limite ici à 8) ségrégeant dans chaque animal. La figure inférieure représente le déplacement du seuil par des facteurs hormonaux qui peut expliquer la plus grande fréquence des maladies auto-immunes observée chez les femelles. [92].

- **Age :**

La variabilité du phénotype est une caractéristique des maladies complexes dont les connectivites. Pour une même connectivité, on note une variation de l'expression du phénotype en fonction de l'âge. Ceci indique que la manifestation des caractères complexes exige l'association de plusieurs facteurs de risques génétiques comme environnementaux et que cette probabilité augmente en fonction du temps.

- **Les facteurs infectieux :**

Porphyromonas gingivalis [104]

Il est le principal agent infectieux identifié dans la PR, particulièrement chez les individus génétiquement prédisposés (allèles HLA-DRB1*04). Des études épidémiologiques indiquent une fréquence plus élevée de PR chez les patients atteints de la maladie parodontale. De plus, la maladie parodontale avancée est plus fréquente chez les patients atteints de PR [5]. Les taux d'anticorps anti-P. gingivalis sont corrélés aux titres d'anticorps anti-CCP. La virulence de P. gingivalis pourrait induire des réactions immunitaires de l'hôte contre l' α -énolase bactérienne citrullinée dans un contexte inflammatoire, ce qui peut conduire à une réactivité autoimmune croisée contre l'énolase humaine, selon la prédisposition génétique (porteur de l'épitope partagé).

- **Facteurs physiques**

Soleil [64]

L'exposition à la lumière solaire au cours du lupus peut entraîner l'apparition d'un érythème important et durable des zones photoexposées et l'apparition ou l'aggravation des lésions cutanées lupiques. Cette photosensibilité est très souvent constatée au cours du lupus systémique dont elle constitue un des critères de définition de l'American College of Rheumatology. Elle est également très fréquente au cours du lupus chronique (ou discoïde). Ce phénomène est encore plus net au cours du lupus subaigu et du lupus néonatal. Ces deux formes de lupus très photosensibles s'accompagnent dans la majorité des cas d'anticorps anti-Ro/SSA ; des anticorps anti-La/SSB sont aussi retrouvés dans un pourcentage moindre.

- **Les facteurs métaboliques :**

Le sel :

Il favorise la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL1, L'excès de sel est un facteur déclenchant et/ou aggravant de certaines MAI. Ainsi le sel apparaît comme un facteur pro-inflammatoire par le biais de différents mécanismes de l'activation des cellules de l'immunité innée, principalement les macrophages qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires, des radicaux libres et activent l'inflammasome ; l'activation de l'immunité adaptative, notamment des TCD4+ vers un profil Th1 et Th17 ; inhibition des Tregs nécessaires au maintien de la tolérance.

En raison de son caractère pro-inflammatoire, le sel intervient dans l'expression des maladies inflammatoires, comme les connectivites. Il s'agit d'un facteur environnemental aggravant. [42].

Le sucre :

L'excès de sucres initie la liaison entre sucres et protéines, connue sous le nom de réaction de Maillard, à l'origine de la formation de produits de fin de glycation des protéines (AGEs) Les AGEs s'accumulent dans les tissus où ils se lient à leur

récepteur RAGE, ce qui déclenche une transduction du signal du stress oxydant. Un des facteurs clé de cette signalisation est l'activation de NF-KB qui gouverne à la production de produits inflammatoires dont les cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF).

Les adipocytes :

C'est par le biais des adipokines : ce sont des cytokines pro-inflammatoires. Les adipocytes interviennent en dehors de leurs fonctions métaboliques (balance énergétique) et de thermogénèse, essentiellement par le biais de la production d'adipokines qui vont induire une insulinorésistance, activer le système immunitaire innée et adaptatif [128].

Vitamine D.

Du point de vue expérimental, la vitamine D stimule l'immunité innée et inhibe l'immunité acquise. La 1- α -hydroxylase est présente dans les cellules immunitaires et est régulée de la même façon que son homologue rénale . Des études expérimentales supprimant le VDR ont montré que l'hématopoïèse était respectée mais la réponse Th1, largement impliquée dans les maladies auto-immunes, était détériorée [39].

○ Facteurs toxiques :

Médicaments : Iatrogénicité autoimmune. En effet, plusieurs médicaments inducteurs d'autoimmunité sont évoqués. Ce qui présage un éventuel rôle des médicaments par automédication ou par médicaments traditionnels.

Tabac :

Il s'agit du principal facteur de risque toxique de PR. Cependant, ce risque ne concerne que la PR exprimant des anti-CCP. Le risque de développer une PR est proportionnel à la durée et la quantité de tabac consommée [124]. Ainsi, une étude prospective, réalisée sur une grande cohorte de patients (Nurse's Health Study), a montré une corrélation linéaire entre l'importance de la consommation de tabac et le risque de développer une PR : les fumeurs ayant une consommation supérieure à 40 paquets-années avaient un

risque deux fois supérieur comparé aux individus non-fumeurs. Il est intéressant de noter que ce risque perdurait jusqu'à 20 ans après le sevrage tabagique. Une étude de population, cas contrôle, incluant des individus atteints de PR récente de moins d'un an d'évolution (cohorte EIRA), a montré que les individus fumeurs ne portant pas d'allèle du HLADRB1*SE (SE négatif) avaient 1,5 fois plus de risque de développer une PR ACPA-positive que les individus non-fumeurs et séronégatifs [203]. Le risque de développer une PR ACPA-positive pour les individus fumeurs portant deux copies du SE étaient 21 fois supérieur à celui des non-fumeurs séronégatifs [124]

Alcool :

Une consommation excessive augmente l'incidence des pathologies inflammatoire , par le biais d'un déficit immunitaire aussi bien de l'immunité innée (macrophages, lymphocytes NK) qu'adaptative (déficit des TCD4+ et TCD8+)[110]

Stress :

Certaines études suggèrent qu'un stress anormal (concept de l'immunosénescence) pourrait entraîner un vieillissement accéléré du système immunitaire, avec comme conséquence, une élévation du taux d'IL-6 qui est une cytokine pro-inflammatoire.

3.2 Mécanismes épigénétiques :

Il existe trois principaux modes de régulation épigénétique : la méthylation de l'ADN, les modifications biochimiques des histones et l'existence des ARN codants.

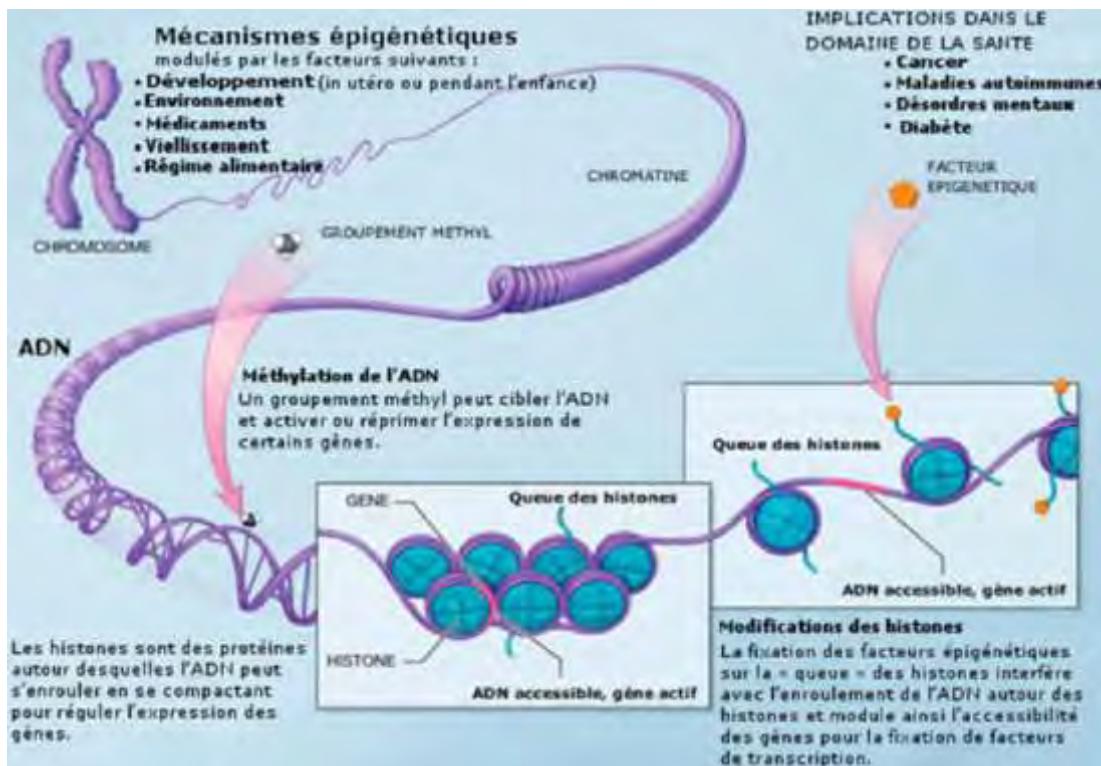


Figure 5: Mécanismes de régulation épigénétique de l'expression des gènes. [136]

Méthylation de l'ADN

Il s'agit de l'addition d'un groupe méthyle sur la cytosine du dinucléotide CpC. Cette méthylation est catalysée par des ADN méthyltransférases dont il existe plusieurs types. Ces phénomènes de méthylation ont lieu au niveau des régions promotrices de gènes [84].

La méthylation sert, pour certains gènes, à réprimer la transcription génétique [133].

Dans la PR, il peut exister des hypométhylations de gènes comme celui codant pour le récepteur à l'apoptose DR3 étudié dans les synoviocytes des malades. Des travaux récents ont aussi montré une diminution de 5-méthylcytosine dans l'ADN de tissu synovial et de fibroblastes synoviaux de malades atteints de PR. Une telle hypométhylation génomique pourrait rendre compte de l'expression exagérée de plusieurs récepteurs, de molécules d'adhésion et d'enzymes de dégradation de la matrice, qui jouent un rôle dans la PR. Elle pourrait également être responsable de la réponse amplifiée de fibroblastes synoviaux de malades atteints de PR aux cytokines inflammatoires, ce qui contribue à la destruction articulaire. Ces altérations épigénétiques pourraient expliquer, au moins en partie, le fait

que les thérapies actuelles ne soient pas actives chez tous les patients et qu'elles ne guérissent pas la maladie [133].

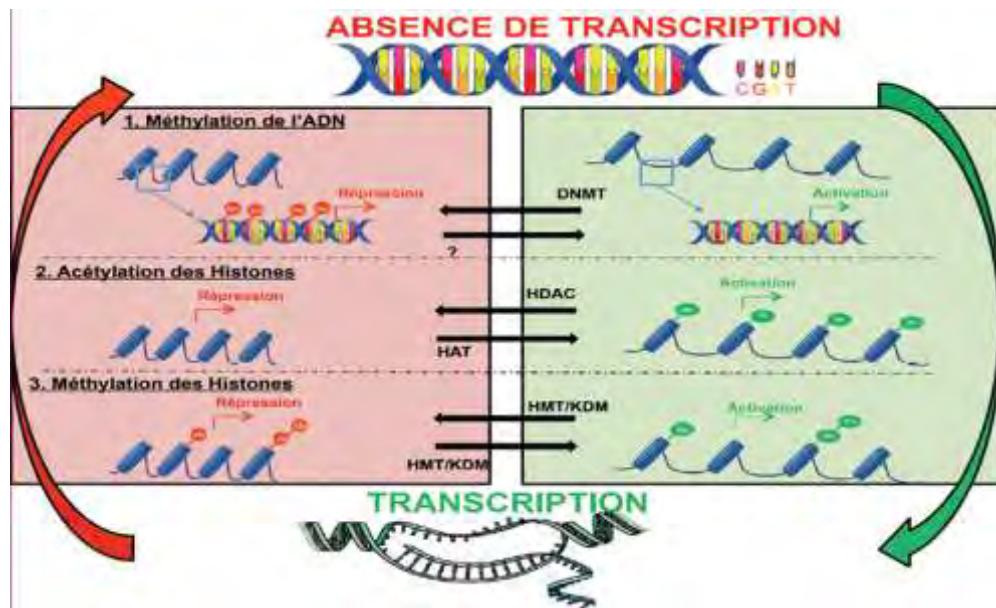


Figure 6: Principaux mécanismes épigénétiques de régulation des gènes
Modifications biochimiques des histones

Différentes modifications biochimiques des histones sont décrites : l'ubiquitinylation, la phosphorylation, la sumoylation, la méthylation, ou l'acétylation [85].

Parmi ces modifications biochimiques, l'acétylation et la déacétylation des histones semblent être les mécanismes les plus importants de régulation de l'expression des gènes. Ces processus impliquent deux grandes catégories d'enzymes : les « histone acétyle transférases » (HAT) et les « histones déacétylases » (HDAC) qui vont catalyser le transfert ou l'extraction d'un résidu acétyle sur les lysines des histones. Habituellement, l'acétylation permet un relâchement de la chromatine et conduit donc à une augmentation de l'activité transcriptionnelle des gènes concernés. Inversement, la déacétylation des histones favorise la compaction de la chromatine et conduira à l'extinction de l'expression d'un gène. La méthylation peut conduire, en fonction de la position de l'acide aminé concerné par cette réaction biochimique, à une répression ou à une induction de l'activité transcriptionnelle d'un gène [85].

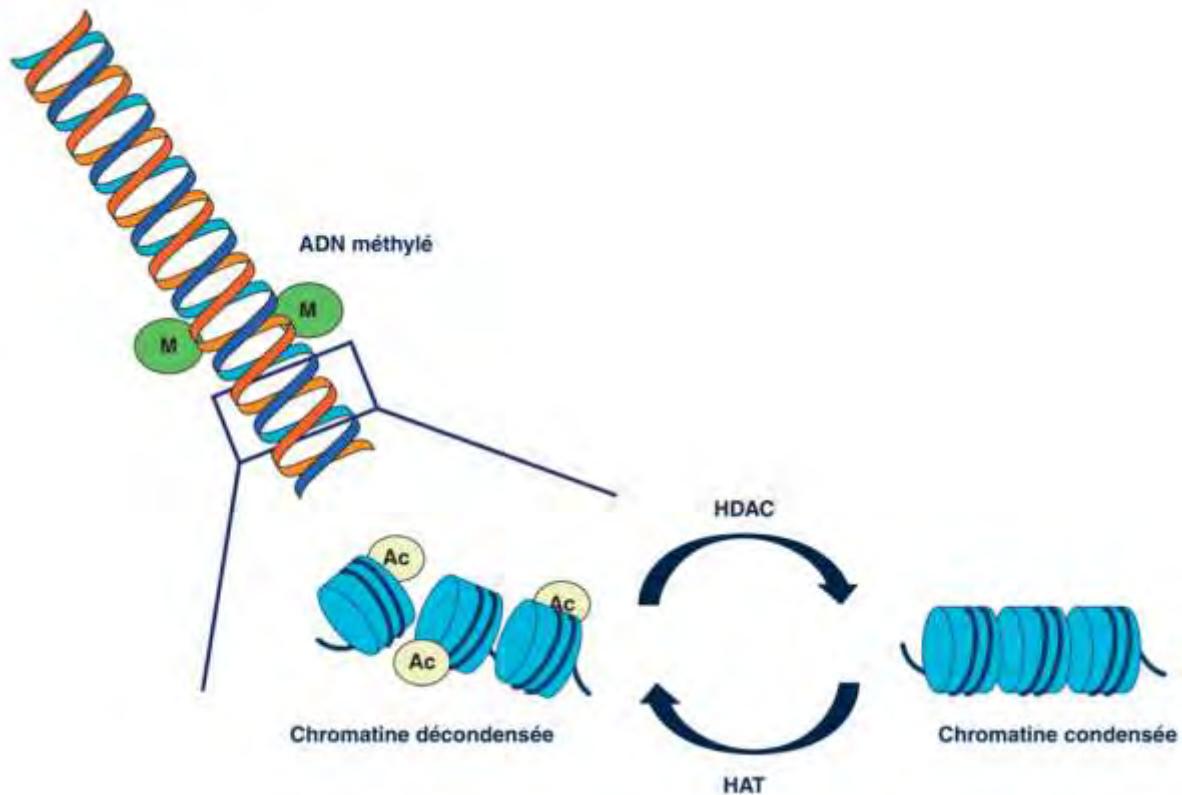


Figure 7: Les mécanismes de modifications biochimiques des histones

Les ARN non codants :

Les microARN (miARN) sont codés dans le génome. Ils jouent un rôle post-transcriptionnel. Ils ciblent les ARNm qu'ils inhibent ou dégradent. Ils peuvent aussi bloquer leur traduction.

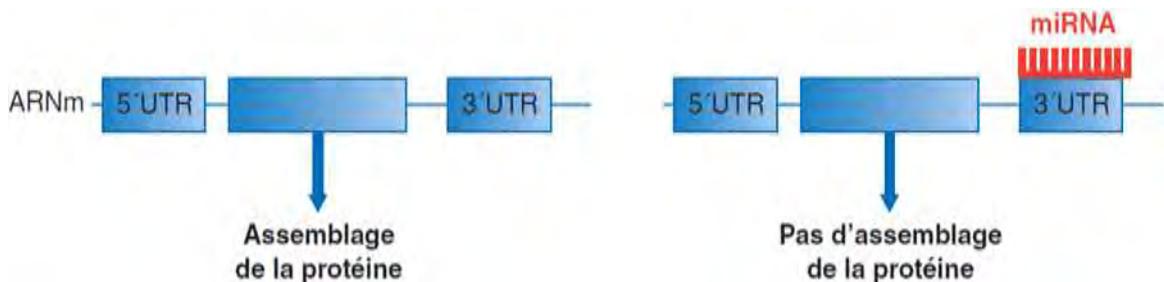


Figure 8: Mécanisme d'action des miRNA

3.3. Génétique des maladies auto-immunes [35, 38]

On considère actuellement, quatre grands groupes de maladies génétiques : les maladies héréditaires à transmission mendélienne ; les maladies mitochondrielles dont l'hérédité est maternelle ; les maladies par aberration chromosomique ; et enfin, les maladies multifactorielles qui répondent au mode de transmission des MAI dont font parties les connectivités

✚ Les maladies héréditaires

Un seul gène délétère à l'état hétérozygote ou homozygote est la cause de la maladie. Ces maladies peuvent être dominantes ou récessives, autosomiques ou liés au chromosome X. Dans ces maladies, il faut le noter, des gènes dits modificateurs ou des facteurs environnementaux peuvent moduler le phénotype « maladie ».

✚ Les maladies par aberrations chromosomiques

Elles sont dues à une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes. La plus fréquente est la trisomie 21 (appelée improprement mongolisme). Elle est due à la présence de trois chromosomes 21 dans le génome au lieu de 2. Son dépistage au cours de la grossesse peut être considéré comme une démarche de médecine prédictive.

✚ Les maladies mitochondrielles

Les mitochondries sont les centrales énergétiques des cellules. Elles ont leur propre matériel héréditaire qui peut muter et être à l'origine d'une maladie.

✚ Les maladies multifactorielles, maladies génétiques complexes ou maladies communes [54,127]

Elles sont dues à des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux, d'où leur nom. L'action conjointe de ces deux groupes de facteurs se retrouve en fait dans toutes les maladies. Ce qui diffère d'une maladie à l'autre, c'est la part respective de chacune d'elle. Les maladies multifactorielles sont les maladies communes, telles que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, certains cancers, la sclérose en plaque, les

maladies psychiatriques. Il faut noter que les gènes de susceptibilité (facteurs génétiques) à ces maladies ne sont pas des gènes délétères comme dans les maladies héréditaires. Il s'agit de variant qui, dans un contexte génétique et environnemental particulier, favorise l'apparition de la maladie

4. EPIDEMIOLOGIE DES CONNECTIVITES :

La PR est présente dans le monde entier [130]. Les études épidémiologiques ont cependant montré des résultats très variables en fonction des régions et des ethnies. [107] Ainsi, en Europe et en Amérique du nord, la prévalence rapportée est de l'ordre de 0.8% de la population adulte alors qu'elle est en Asie de 0.3 à 0.8%. En Afrique subsaharienne, la PR a été longtemps présumée rare [113]. Les premières observations semblent avoir été rapportées en 1956. Il est dorénavant établi que la PR est aussi en Afrique le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. [56].

La prévalence du SGS a été également variablement appréciée dans la littérature. Les études anciennes rapportaient des estimations hautes, mais ne reposaient pas sur des études rigoureuses et surtout sur les critères de classification actuels. Des études récentes dans les pays occidentaux situent la prévalence entre 0,1 et 0,4 pourcents de la population adulte et une incidence autour de 4 à 5 nouveaux cas par an pour 100 milles habitants [75]. Le SGS primitif est par ordre de fréquence la deuxième maladie auto-immune systémique derrière la polyarthrite rhumatoïde. [116]. Elle touche plus souvent les femmes avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme. Le pic de fréquence de la maladie se situe autour de 50 ans [75,119]. En Afrique sub-saharienne, les données sont éparses, elles ne permettent pas de tirer des conclusions [56].

Le LES touche les femmes dans 90% des cas généralement en âge de procréer mais elle peut également toucher les enfants, les hommes et les sujets âgés [59]. La prévalence dans les études occidentales est variable d'un pays à l'autre allant de 50 à 250 cas pour 100 milles habitants ; elle est plus forte dans la population noire. Cette incidence élevée chez les non caucasiens n'est pas liée à un phénomène géographique mais à des facteurs génétiques comme le soulignent les études épidémiologiques faites aux Etats-Unis ou au

Royaumes unis sur des groupes ethniques différents vivants sous la même latitude. L'incidence est 4 à 10 fois plus élevée chez les noirs américains antillais ou africains que chez les blancs d'origine Européenne [82]

La prédominance du SAPL est plus nette au cours du LES (7 femmes pour 1 homme). Au cours du LES, la prévalence du SAPL est d'environ 20 à 30 p. 100 ; elle croît avec la durée du recul évolutif.

Il est beaucoup plus délicat d'estimer la prévalence du SAPL primaire, car elle dépend étroitement du seuil retenu pour considérer un titre d'anti-cardiolipine comme pathologique. [1, 2, 17,83].

La Sclérodermie systémique a une distribution mondiale ; son épidémiologie exacte reste difficile à préciser, les données provenant des différentes études étant en effet très hétérogènes [108,109].

Elle touche avec préférence la femme avec un sex-ratio autour de 3 pour 1. Le pic d'incidence se situe dans la cinquième décennie.

La plupart des études rapportent un âge au diagnostic plus jeune chez les patients à peau noire que chez les patients à peau blanche. [106].

Sa prévalence véritable reste encore mal connue avec une disparité importante entre les régions et les pays [109].

Il s'agit d'une maladie rare selon les critères européens, sa prévalence étant inférieure à 1 pour 2000 [97].

La Dermatomyosite (DM) peut survenir à n'importe quel âge, y compris chez l'enfant (DM juvénile), elle est plus fréquente chez la femme avec un sex-ratio de 2/1. L'incidence annuelle estimée varie de 1.9 à 7.7 cas par million d'habitants. Les données concernant la prévalence restent éparses avec en provenance du Japon et des USA 50 à 63 cas /million d'habitants.

La Polymyosite (PM) affecte les adultes de tout âge mais pas les enfants. Elle est aussi plus fréquente chez la femme avec un sex-ratio de 2/1. Les chiffres d'incidence et de prévalence connus sont les mêmes pour ceux de la DM. Les Myosites à inclusions (MI) débutent toujours après l'âge de 30 ans, et dans la grande majorité des cas après 50 ans,

où elles sont la myopathie inflammatoire la plus fréquente. Elles touchent le plus souvent les hommes avec un sex-ratio de 3/1. Une étude récente retrouve une prévalence de 4.9 patients/ million d'habitants en Hollande [10,125].

Le syndrome de Sharp touche essentiellement une population féminine dans la plupart des séries rapportées, 8 à 9 patients sur 10 sont des femmes, proportion voisine de celle observée dans le LES ou les sclérodermies systémiques. La prévalence a été évaluée à 2.7 et 3.8 pour 100.000 habitants respectivement au Japon et en Norvège. Son incidence en Norvège a été chiffrée à 2.1 par million et par an entre 1996 et 2005[126].

L'âge de début le plus fréquent se situe entre 20 et 50 ans, mais il existe des formes à début infantile, et à l'inverse des formes à début tardif. [52] En Afrique, le syndrome de Sharp n'a fait l'objet que d'observations isolées.

La PCA est une affection ubiquitaire touchant toutes les ethnies sans prédominance sexuelle [131]. Cependant pour certains auteurs, elle est légèrement féminine. Dans le comté de Rochester en Minnesota, l'incidence de la PCA est évaluée à 3,5 par million d'habitants. La maladie peut toucher les sujets de tout âge et de toute ethnie, essentiellement entre 20 et 60 ans, mais pouvant aller jusqu'à 90 ans, avec une prédominance vers 40 ans. L'âge moyen est de 47 ans. [51].

Les connectivites indifférenciées représentent selon les auteurs 20 à 50 pourcents des séries de connectivites. [95].

Tableau I: Epidémiologie des connectivites.

	Prévalences en p.100					Sexe ratio	Age Moyen de début
	Europe	Amériques	Asie	Maghreb	Afrique noire		
				eb			
PR [4,112,114,]	0,2-1,16	0,1-2	0,1-0,8	NE	0,9	4/1	50
AJI[44,115]	0,002-0,14	0,002- 0,08	NE	NE	NE	NE	8
SGS[57,78,]	0,03-1,4	0,32	0,33-07	NE	NE	9/1	50
LES[56,67,82]	0,02-0,2	0,02-0,13	0,02-0,07	NE	0,012	9/2	33,2
SAPL[44]	0,02-0,03	NE	NE	NE	NE	7/1	NE
ScS[97]	0,01-0,021	0,013- 0,066	0,002- 0,008	NE	NE	3/1	50
MII[7]	0,05	NE	0,063	NE	NE	2/1	52

NE : non étudié (à notre connaissance).

5. DIAGNOSTIC

5.1. Diagnostic positif :

Il s'agit le plus souvent d'une femme jeune, d'âge moyen, chez laquelle, les circonstances de découverte de la maladie vont être multiples, principalement de 3 types :

- Une symptomatologie évocatrice, le plus souvent systémique avec une atteinte arthro-cutanée, à laquelle s'associe d'éventuelles atteintes viscérales ;
- Une complication souvent révélatrice, en particulier :
 - Certaines localisations articulaires considérées comme des complications : luxation atloïdo-axoïdienne, coxite, gonarthrite ;
 - Certaines viscérites telles la cardite, la néphrite, les atteintes pleuro-pulmonaires, neurologiques, digestives, hématologiques
- Une découverte systématique, notamment lors du dépistage familial systématique.

Interrogatoire

Etat civil: Sexe, âge, ethnie, origine géographique, profession, niveau socio-économique,

Signes fonctionnels :

Signes articulaires : douleurs articulaires de type inflammatoire, une raideur articulaire, une notion de dérouillage matinal.

Le mode de début : spontané ou progressif, circonstances de survenue, l'ancienneté précise le début apparent, le mode de début,

Atteinte articulaire, qui est le plus souvent une polyarthrite, polysynoviale, à prédominance bilatérale, symétrique, distale, parfois déformante et ankylosante. Cette atteinte articulaire est associée à des manifestations dites de la série des connectivites :

- Signes musculaires : syndrome myogène,
- Une atteinte dermatologique : cutanée : éruption, photosensibilité, raynaud, gangrènes, muqueuse : syndrome sec, aphtes, etc, phanères : alopecie, onychopathie;

- Atteinte viscérale : sécheresse buccale, dysphagie, épigastralgies, dyspepsie, troubles du transit (diarrhée, constipation) persistants ou à répétition.
- Atteintes oculaires : sécheresse oculaire, baisse de l'AV, diplopie

Les différents traitements et leurs efficacités et tolérances

Antécédents

Personnels :

- Médicaux: notion de maladie thromboembolique à répétition, d'œdème des membres inférieurs, de bouffissure du visage, de crises convulsives
- Chirurgicaux: notion d'abdomen chirurgical
- Gynéco-obstétricaux : l'existence de dysménorrhée, d'infertilité, d'avortement à répétition, de mort-né et de prématurité.

Familiaux:

L'existence d'une notion de rhumatisme inflammatoire chez les apparentés du 1er, 2ème, et 3ème degré du cas index, de troubles de la pigmentation, de douleurs musculaires récidivantes, de néphropathie, d'avortements, d'atopie, d'HTA, de diabète, de goitre, d'exophtalmie.

Signes généraux :

Fièvre, asthénie physique, anorexie, amaigrissement,

L'examen clinique qui doit complet

Examen Physique:

Examen général:

- Etat général : pâleur, ictere, cyanose, hippocrate digital, œdèmes des membres inférieurs, bouffissure du visage, plis de déshydratation, pli de dénutrition, xérose.

- constantes : tension artérielle (TA), diurèse, fréquence cardiaque(FC), température, fréquence respiratoire(FR), Poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille.

Examen des appareils et systèmes :

Appareil locomoteur:

- Marche : marche dandinante dans le cadre d'un syndrome myogène proximal.
- Examen des articulations: appréciera l'existence de tuméfaction articulaire (NAG) ; l'aspect de la peau en regard ; l'existence de déformation articulaire ; rechercher une modification de la chaleur locale ; un épanchement intra articulaire ; des points douloureux en regard des points anatomiques.
- Examen des muscles: atrophie ou une hypertrophie musculaire avec modification de la peau en regard ; douleur provoquée à la palpation.

Un testing musculaire complet doit être réalisé.

Rechercher les signes du foulard et du tabouret.

- Examens des enthèses et des os : le plus souvent normal en cas de connectivite.

Examen dermatologique:

- Peau glabre : troubles de la pigmentation à type de lésions hyperchromiques (lésions de poikilodermie) ou hypochromiques (lésions vitiligoïdes, ou en moucheture, ou de lupus discoïde).

Lésions érythémato-squameuses ; lésions nécrotiques ; hyperkératose fissuraire au niveau des mains (mains de mécaniciens) ; phénomène de Raynaud au niveau des extrémités (pâleur, cyanose et érythème.) ; lésions bulleuses, l'existence d'érosions post-bulleuses et de végétations.

- Examen des muqueuses et des phanères: ulcérations, alopecie cicatricielle ou non, hyperkératose.

Système nerveux :

- Etude des fonctions supérieures : agitation psychomotrice, trouble de la mémoire, désorientation temporo-spatiale.
- Etude de la motricité : déficit moteur ; d'évaluer la force musculaire.
- Etude de la sensibilité : troubles des sensibilités superficielle (hypo-esthésie, anesthésie, hyper-esthésie) et profonde.
- Etude des réflexes : les ROT peuvent être diminués ou abolis en cas de neuropathie périphérique ou exagérés en cas d'atteinte neurologique centrale. Les réflexes cutanés et oculomoteurs doivent être appréciés de même que les réflexes idiomusculaires.
- Etude des fonctions supérieures : agitation psychomotrice, trouble de la mémoire, désorientation temporo-spatiale :

Les vaisseaux : une diminution ou abolition d'un pouls ou un durcissement des artères ; turgescence des veines jugulaire ou un reflux hépato-jugulaire en cas de cardiopathie décompensée ; une athérosclérose.

Appareil respiratoire :

- Pleuro pulmonaire : des signes de fibrose pulmonaire à type de râles crépitants sans signes d'infection ou d'OAP ; signes d'HTAP ;
syndrome d'épanchement pleural.
- Sphère ORL : parotidomégalie ; goitre dont il faut préciser le caractère vasculaire ou non.

Appareil digestif :

- Bouche : glossite avec caractère fissuraire ou non; parodontopathie ; un déchaussement des dents ou caries dentaires.
- Abdomen : ascite d'origine inflammatoire (lupus +++).

Examens complémentaires

Biologie:

Met en évidence un syndrome inflammatoire non spécifique : VS accélérée, CRP positive, hyperfibrinémie, hypo albuminémie, augmentation des α_1 , α_2 et β globulinémie, hypergammaglobulinémie. La NFS peut retrouver une cytopénie isolée voir une pancytopenie.

L'analyse du liquide synovial

Biochimie: qui permet d'apprécier la diffusion du processus inflammatoire et auto-immun et l'existence de comorbidités

Enzymes musculaires (CPK, LDH, Aldolases)

Transaminases (ASAT, ALAT) ;

PAL, Gama GT, bilirubines totale, directe et indirecte, glycémie à jeun, ionogramme sanguin, créatinémie, urémie, protéine des 24H

Immunologie:

Facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-CCP, anticorps anti-nucléaires, anti-DNA natifs, anti-ECT, anti synthétases. [120,121].

Imagerie:

-Radiographies des mains et poignets de faces, des pieds de face et 3/4 :

Recherche d'œdème des parties molles, de déminéralisation, de carpite, d'érosions, de luxations.

- Radiographie du thorax de face : pneumopathie interstitielle, épanchement pleural.
- Echographie articulaire : plus sensible à un stade précoce, synovites, érosions.
- TDM et IRM : sensibles à un stade précoce

Examens fonctionnels selon les cas

EMG, EFR, EEG, ECG

Anatomopathologie

Biopsie et histologie:

- Glandes salivaires : infiltrat inflammatoire interstitiel diffus formé de cellules lymphoïdes devant un syndrome sec.

Peau : peut retrouver une bande lupique.

- Muscle : lésions nécrotiques et infiltratives.

- Rein : néphropathie lupique.

- Cartilage : chondrite lympho-plasmocytaire et macrophagique

Au terme des explorations le diagnostic est établi en accord avec les critères de classifications pour :

- **PR** selon le Critères ACR/EULAR 2010 [14] voir annexe tableau i
- **SGS** selon Critères du groupe de consensus américano-européen (AECG) pour le syndrome de Gougerot-Sjögren. [132 ,73,134] voir annexe tableau ii
- **LES** selon le Critères de l'ACR retenus en 1982 et modifiés en 1997 pour la classification de la maladie lupique. [82] et Score pondéré des critères préliminaires du LES. [98] voir annexe tableau iii et iv
- **SAPL** selon le Consensus international sur les critères de classification du SAPL [2].voir annexe tableau v
- **ScS [18]** selon les critères de classification ACR/EULAR 2013 pour la sclérodermie systémique. [95,99] voir annexe tableau vi
- SS ou connectivité mixte selon les Critères d'Alarcon Segovia pour le syndrome de Sharp. [52] et ,Critères de Kahn pour le syndrome de Sharp [52,100]. voir annexe tableau vii et viii

- **MII** selon les Critères diagnostic de la dermatomyosite selon Hoogendojk et al. et Trojanov et al. [17,22 202], Critères diagnostic de La Polymyosite selon Hoogendojk et al. et Trojanov et al. [8,10], Critères diagnostic des myosites à inclusion selon Griggs et al. [8,11] voir annexe tableau ix , x et xi
- **PCA** selon Critères diagnostic de la Polychondrite chronique Atrophante selon McAdam et al. [51,133] voir annexe tableau xii
- **CI** selon Critères diagnostic des connectivites indifférenciées proposés par Danieli. [93] voir annexe tableau xiii

5.2 Diagnostic différentiel :

Comme indiqué ci-haut, les connectivites font partie des MS.

Ainsi, avant de retenir leur diagnostic, il faudrait d'abord éliminer :

Ce qui n'est pas une pathologie inflammatoire, en particulier les affections dégénératives ou mécaniques, telles l'arthrose, la maladie de Forestier

Éliminer les affections inflammatoires infectieuses, tumorales et auto-inflammatoires.

5.3. Diagnostic étiologique :

Les connectivites sont des affections multifactorielles, résultant de facteurs de risque génétiques polygéniques et de facteurs de risque environnementaux, agissant de concert. L'existence de modèles animaux confirme cet état de fait.

5.4. Diagnostic de retentissement :

L'activité et le retentissement de la maladie seront appréciés par les indices d'évolutivité, algo-fonctionnels et de qualité de vie concernant chacune des connectivites.

- Concernant l'activité : le DAS28 pour la PR, l'ESSDAI pour le SGS, le SLEDAI pour le LES, le RODNAN pour la ScS.
- Concernant l'atteinte fonctionnelle : le HAQ et l'index de LEE dans la PR ; l'ESSPRI dans le SGS.

- Le retentissement sur la qualité de vie : le NHP et le SF 36 sont des indices génériques permettant d'évaluer ce dernier dans toutes les affections rhumatismales.

5.6. Pronostic :

Il repose sur des facteurs pronostiques qui sont variables :

- Sexe
- Age
- Niveau socio-économique
- L'existence de comorbidités
- Possibilités thérapeutiques :
 - o Traitements de fond : MTX, APS, biothérapies
 - o Physiques
 - o Chirurgicaux
- Formes cliniques de la connectivité
 - o Arthro-cutanées
 - o Viscérales

5.7. Traitement :

5.7.1. But

- Améliorer la qualité vie des patients
- Stabiliser l'évolution de la maladie, mettre en rémission
- Eviter les complications ou les prendre en charge
- Prévention

5.7.2. Moyens :

Moyens non pharmacologiques :

- Information : doit être claire, précise portant sur la maladie et son évolution, les modalités thérapeutiques, les complications du traitement.
- Education thérapeutique : mesures hygiéno-diététiques, repos lors des poussées, activité physique adaptée.
- Restriction totale de toute intoxication alcoolique, tabagique, ou autre
- Alimentation pauvre en sels, sucres et graisses.

Moyens pharmacologiques :

Médicaux par voie générale :

Traitements Symptomatiques : [117]

- Antalgiques : selon les paliers de l'OMS [15].
- AINS : acide acétyle salicylique, diclofénac, ...
- Co-antalgiques : faible dose/ forte dose/bolus
- Adjuvants : Inhibiteur du pompe à proton (IPP), antiparasitaires, pansements gastrique

NB : Plusieurs complications liées à la corticothérapie au long cours peuvent survenir essentiellement les complications cardiovasculaires comme l'HTA, l'insuffisance cardiaque, les complications métaboliques telles que l'hyperglycémie, l'hyper uricémie,

l'ostéoporose et les complications infectieuses. Ceci justifie la mise en route d'un traitement adjuvant et une surveillance rapprochée.

Traitements de fond [14, 16, 22, 96,102]

Classiques :

L'immunomodulation :

Les antipaludéens de synthèse : (APS) [3]

Ils sont représentés par la chloroquine et l'hydroxy chloroquine. Les APS sont préconisées dans les atteintes cutanées et articulaires des maladies systémiques. La chloroquine est donnée à la posologie de 200 mg / jour en 2 prises quotidiennes. L'hydroxy chloroquine est administrée 2 fois par jour à la même dose. L'atteinte rétinienne constitue le principal effet secondaire d'où la nécessité d'un rétinogramme pré-thérapeutique et par la suite annuel afin de dépister d'éventuelles complications.

Les immunosuppresseurs :

Ils constituent le traitement de fond des MAI corticorésistantes ou corticodépendantes. Ils sont parfois associés aux corticoïdes en première ligne dans certains MAI d'emblée grave mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. Les immunosuppresseurs justifient une surveillance étroite à cause de leurs effets secondaires dont certains sont communs malignes (épithéliomas, hémolymphoréticulopathies), la toxicité médullaire et les infections.

- Cyclophosphamide « ENDOXAN ASTA » [37]

Il appartient à la classe des agents alkylants « nitrogen mustard decribed alkylating ». L'alkylation de l'ADN par cet agent est responsable des agents chimio thérapeutiques, cytotoxiques et mutagéniques. Le cyclophosphamide entraîne une alkylation des purines au niveau de l'ADN, ce qui aboutit à un appariement aberrant des bases puriques et la mort cellulaire par incapacité de se diviser. Son action est plus marquée au stade de différenciation et de division cellulaire. Il agit plus sur les LcB.

Il peut être administré par voie orale à raison de 1 à 2mg/Kg/j ou par voie intraveineuse en bolus à dose de 0,6 à 0,7g/m²/mois. Sa toxicité vésicale impose une bonne hydratation et l'administration concomitante de sulfonate sodique de 2-mercaptopéthane (Mesna) pour prévenir la cystite hémorragique.

Il a également une toxicité hématologique et gonadique mais ceci n'empêche pas son utilisation à grande échelle en rhumatologie car c'est un produit très efficace.

- **Le méthotrexate MTX [102]**

Initialement destiné au traitement des néoplasies, le méthotrexate est un anti-métabolite ayant une action immunosuppressive appréciable. C'est également un antagoniste des folates. Il s'agit d'un puissant immunosupresseur qui interfère aussi bien avec la synthèse des purines qu'avec celle des pyrimidines. Cette action est spécifique et se déroule au cours du cycle cellulaire. Le méthotrexate détruit la cellule pendant la phase S de la synthèse de l'ADN et a peu d'effet sur les cellules en repos. En effet, LE méthotrexate agit sur de nombreuses cibles enzymatiques, ce qui lui vaut de nombreux effets biologiques. Outre son rôle immunosupresseur, il faut reconnaître également au méthotrexate une action anti-inflammatoire. Les posologies varient entre 7,5 à 30mg en une administration hebdomadaire per os (1 à 3 prises) ou en IM. Les effets secondaires sont relativement fréquents mais le plus souvent bénins à type de troubles digestifs, éruptions cutanées ou mucite. Ils peuvent être prévenus par une administration d'acide folique 48 à 72h après la prise du MTX. Le MTX peut induire également une pneumopathie interstitielle, une fibrose pulmonaire et hépatique à long terme.

- **Azathioprine (Imurel) [41]**

L'Azathioprine est une thiopurine, analogue de l'hypoxantine. Il dérive de la 6-mercaptopurine (Purinéthol). Ce médicament a comme cible des enzymes impliquées dans la synthèse de novo des purines, qu'il inhibe de façon compétitive. Il inhibe donc la réPLICATION de l'ADN dans les cellules à division rapide, notamment les lymphocytes et préférentiellement les LcT. L'action immunosuppressive de l'Azathioprine résulte de son effet cytotoxique sur les lymphocytes activés après

stimulation antigénique uniquement. Il entraîne une lymphopénie au cours d'un traitement prolongé. Administré per os, la posologie habituelle est de 2 à 3mg/Kg/j en deux prises. C'est un médicament encore largement utilisé dans les MAI et les maladies rhumatologiques. Il présente l'avantage d'être bien toléré, efficace sur le plan cutané, hématologique, et pulmonaire. Il peut être utilisé pendant la grossesse et n'a pas montré une augmentation de l'incidence du risque oncogène chez les lupiques. Cependant, il n'est pas dépourvu d'effets secondaires notamment la toxicité hépatique, les troubles digestifs et la cytopénie. Le risque de néoplasie s'observe en cas d'association avec d'autres immunopresseurs.

- **Ciclosporine A (Néoral* ou Sandimmun*) [41,103,105]**

La ciclosporine est une protéine extraite du champignon *Tolyphocladium inflatum* Gams. Elle n'a pas d'action cytotoxique. Au niveau cellulaire, la ciclosporine A se lie à une protéine cytoplasmique du groupe des immunophilines: la cyclophiline. Le complexe ainsi se fixe sur la calcineurine et inhibe ainsi les ARN messagers codant pour les cytokines interleukine 2, INF γ , interleukine 4, TNF α ... Elle induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T et empêche leur expansion clonale.

La ciclosporine A est disponible en solution injectable et en comprimés. Elle peut être administrée en continu par voie intraveineuse à la posologie de 2 à 4 mg/kg/jour ou à raison de 6 à 8 mg/kg/jour. Sa toxicité rénale reste l'effet secondaire majeur et justifie une surveillance de la tension artérielle, la créatininémie et la concentration résiduelle de la ciclosporine A.

- **Mycophénolate mofétil (CELLCEPT*) [41]**

Le mycophénolate mofétil est un immunopresseur utilisé dans le traitement des rejets de greffe et également évalué pour le traitement des MAI. C'est une pro drogue inactive qui, après hydrolyse se transforme en acide mycophénolique. Il inhibe la prolifération des LcB et T en bloquant sélectivement et de façon réversible l'inosine mono phosphate déshydrogénase nécessaire à la synthèse de novo des nucléotides guanosiques. Il inhiberait également la synthèse de certaines cytokines et molécules d'adhésion.

La dose habituelle varie entre 2 à 3g/j en 2 à 3 prises. Il entraîne une diarrhée, une asthénie et un syndrome pseudo-grippal.

Les immunoglobulines intraveineuses :[96]

Les immunoglobulines intraveineuses sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines polyvalentes obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de 1000 donneurs sains. L'administration se fait par voie intraveineuse. Leur mode d'action reste peu connu :

- Blocage des récepteurs présents à la surface des leucocytes ;
- Diminution de l'action du complément sérique ;
- Modulation de la synthèse et de la libération de différentes cytokines
- Neutralisation des auto-Ac circulants ;
- Modulation de la prolifération cellulaire en activant des phénomènes d'apoptose.

Les indications des immunoglobulines intraveineuses sont nombreuses dont certaines sont connues comme les déficits congénitaux ou acquis en immunoglobulines, les MAI avec auto-Ac pathogènes, le purpura thrombopénique auto-immun sévère, la maladie de Kawasaki, les polymyosites et dermatomyosites. Les doses d'IgIV utilisées sont habituellement administrées à la dose de 0,8 à 1 g/kg/j pendant 2 jours toutes les 3 à 4 semaines. Les immunoglobulines IV sont en règle générale bien tolérées mais des complications peuvent survenir :

- i. Au cours de la perfusion : des céphalées, un flush, des douleurs dorsales basses, des nausées, un wheezing, de la fièvre et des frissons.
- ii. Choc anaphylactique : il peut survenir chez les sujets déficitaires en IgA et immunisés contre elles.

D'autres effets secondaires ont été décrits : méningite, aseptique, insuffisance rénale, anémie et neutropénie immunitaire.

Traitements de fond Innovants :

De nombreuses molécules biologiques ont été développées au cours de ces dernières décennies. C'est la survenue de la nouvelle biothérapie qui a enrichi l'arsenal thérapeutique des maladies auto-immunes.

Molécules recombinantes anti TNF alpha [16,117]

De nouvelles molécules anti-inflammatoires puissantes spécifiquement sur le TNFalpha.

Il existe deux types :

- **Infliximab** (REMICADE*) : C'est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris dirigé contre le TNFa. Son administration se fait par voie intraveineuse à la dose de 3mg/kg dans le PR, en perfusion de 2 heures, à raison d'une perfusion à J1, J14, J42 et puis toutes les 8 semaines. Les principaux effets secondaires comprennent des céphalées, troubles digestifs, atteinte cardiaque et réactions anaphylactiques. D'autres complications comme la survenue de lymphomes et de tumeurs malignes sont possibles. Il accroît également le risque infectieux notamment aux mycobactéries.
- **Etanercept** (Embrel) ou récepteur soluble du TNF : c'est une protéine de fusion associant une portion du domaine de liaison du récepteur du TNF de type 2 et un fragment constant d'immunoglobuline humaine IgG1 qui lie les TNFalpha et les TNFbéta solubles. Il s'administre par voie sous-cutanée à dose de 25 mg deux fois par semaine. Il entraîne des réactions cutanées liées à l'injection en début de traitement qui régressent spontanément.

Ac anti-CD20 [108, 112]

Ils sont représentés essentiellement par le Rituximab (MABTHERA*). C'est un Ac monoclonal chimérique qui se fixe sur le récepteur CD20 des LcB et entraîne une lyse de ces derniers par le biais de 3 mécanismes :

- Apoptose ;
- Cytotoxicité induite par le complément ;
- Cytotoxicité à médiation cellulaire via les phagocytes

Son administration se fait par voie intraveineuse lente à raison de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines, sous contrôle de la tension artérielle et le pouls. Des effets secondaires peuvent survenir au cours des perfusions : tachycardie, hypotension, céphalées, fièvre, myalgies, nausées, vomissements, vertiges, signes allergiques.

En dehors des perfusions, les effets secondaires sont essentiellement représentés par les infections.

L'efficacité du Rituximab a été démontrée au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Le Rituximab est désormais largement dans de nombreuses maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques.

Inhibiteurs des janus kinases

Anti JAK ou inhibiteurs Janus kinase ou jakinib [107,129]

Ils sont des molécules de famille des thérapies ciblées

Ils inhibent activité d'une ou plusieurs de la Janus kinase interférant voie de signalisation JAK/STAT qui sont Janus kinase 1 (JAK1),

Janus kinase 2 (JAK2),Janus kinase 3 (JAK3) et Tyrosine kinase 2 (TYK2)

Ils sont représentés essentiellement par Baricitinib, Tofacitinib qui sont des inhibiteurs préférentiellement de la signalisation des récepteurs hétérodimériques associés à JAK1, JAK2, JAK3, TYK2

Ils jouent de :

- Diminuer le taux sériques d'IgG, d'IgM et d'IgA totaux pendant période d'administration de 6 mois
- Réduire le nombre des cellules NK CD16/56+
- Diminuer graduelle du nombre moyen de lymphocytes B
- Diminuer le taux sériques de protéine C réactive (CRP) L'Administration se fait voie orale

La dose commandée est de 5 mg 2 fois par jour

Moyens Médicaux par voie locale :

- Infiltration cortisonique
- Synoviorthèses : chimique et isotopiques
- Collyres, dermocorticoïdes

Moyens Physiques :

- Orthèses
- Kinésithérapie
- Physiothérapie
- Ergothérapie

Moyens chirurgicaux :

- Chirurgie conservatrice
- Chirurgie radicale

5.7.3. INDICATIONS : [3]

Les indications thérapeutiques dans les connectivites sont adaptées à chaque affection, voire même à chaque cas. Cependant il est possible de dégager les grandes lignes thérapeutiques. Le traitement repose sur une stratégie d'immunosuppression non spécifique.

Dans les formes aigues sévères, engageant le pronostic fonctionnel ou vital, le traitement repose sur les bolus de corticoïdes et d'immunopresseurs. Dans quelques cas, on a recours aux immunoglobulines intraveineuses voire aux échanges plasmiques.

Dans le long terme, le traitement des maladies auto-immunes repose sur les corticoïdes oraux, la ciclosporine A, l'Azathioprine, le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate.

DEUXIEME PARTIE :

NOTRE ETUDE

1. PATIENTS ET METHODE :

1.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec de Dakar qui est un établissement de santé de référence nationale de niveau III.

1.2. Type et durée de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, transversale menée dans la période allant de Janvier 2013 à Décembre 2019.

1.2.1 Population d'étude

- Critères d'inclusion :

Etaient incluses dans cette étude les familles multiplex de connectivites ; à savoir, toute famille dans laquelle on retrouve au moins deux cas de connectivites.

- Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans cette étude :

- les formes sporadiques de connectivites (absence d'autre cas de la maladie dans la famille).
- les patients ayant des dossiers médicaux incomplets et /ou inexploitables.

1.2.2. Méthode d'étude

Nous avons colligé des formes familiales de connectives.

A savoir d'abord des patients cas-index atteints d'une quelconque connectivité.

Une enquête systématique a été ensuite menée au sein de leurs familles par le biais d'un arbre généalogique retracant la parentalité au premier (parents, fratrie, enfants) ; au deuxième (grands-parents, petits-enfants, oncles et tantes, neveux et nièces) et au troisième degré (arrière-grands-parents, arrière-petits-enfants, petits neveux, cousins germain).

De cette enquête ont découlé des formes avérées ou suspectes de connectivite qui ont été à leur tour colligées après un examen clinique complété par un bilan paraclinique selon le cas.

Le diagnostic d'une connectivite a été retenu sur la confrontation des arguments épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques en accord avec les critères internationaux en vigueur selon la connectivite (cf revue de la littérature).

Le consentement a été préalablement acquis.

L'activité et le retentissement de la maladie ont été évalués par les scores d'activité, les indices algo-fonctionnels et de qualité de vie.

La prévalence de ces affections au sein des familles sera également mesurée en fonction du degré d'apparenté.

Une fiche d'enquête standardisée (voir annexes) a été réalisée et a comporté les paramètres suivants :

- **Chez les cas index**

- a) **Données épidémiologiques**

L'âge, le sexe, l'ethnie, la race, la situation matrimoniale, la profession, le niveau socio-économique, l'origine géographique.

- b) **Données cliniques**

- Nature de la connectivité : connectivite isolée en apparence, syndrome de chevauchement, syndrome auto-immun multiple (association d'au moins trois MAI).

- Type(s) de connectivite : PR récente, PR séquellaire, PR ancienne, SGSP, SGSS, SGS associé, LES aigu, LES subaigu, LES chronique, SAPL, ScS limitée, ScS diffuse, DM, PM, MI, MNAI, Syndrome de Sharp, PCA.

- Vascularite(s) à ANCA : Polyangéite microscopique, Granulomatose avec polyangéite (ex maladie de Wegener), Granulomatose hyperéosinophilique avec polyangéite (ex syndrome de Churg Strauss).

- MAI(S) spécifique(s) d'organe : Vitiligo, Pemphigus vulgaire, Pemphigoïde bulleuse, Maladie de Basedow, Maladie de Hashimoto, Maladie de Biermer, Maladie coeliaque, hépatites auto-immunes, Cirrhose biliaire primitive, Cholangite Sclérosante Primitive, Diabète de type 1, Maladie d'Addison, SEP, Myasthénie, Syndrome de Goodpasture, Anémies Hémolytiques auto-immunes.

- Comorbidité(s) : Tuberculose, VHB, VHC, VIH

Asthme, Sinusite, Angines, Eczéma, Urticaire, Conjonctive allergique

Obésité, HTA, Diabète de type 2, Dyslipidémie, Hyper uricémie, Athérosclérose, Syndrome métabolique

Goutte, Rhumatisme Apatitique, CCA, Spondyloarthrite, maladie de STILL

Maladie Arthrosique, Ostéoporose, Maladie de Forestier

Adénocarcinomes, Lymphomes malins Hodgkiniens, LMNH, Gammapathies monoclonales.

- Début apparent de la maladie, mode de début, délai diagnostic,

- **Atteintes articulaires** : NAD, NAG, EVA, EN, type d'atteinte (mono arthrite, oligo arthrite, poly arthrite, déformations, ankylose, atteinte cervicale, signes abarticulaires).

- **Atteintes extra-articulaires** :

-**Dermatologiques** : Erythème malaire en aile de papillon, violacé des paupières, du corps ou du cuir chevelu ; ulcérations buccales ou nasopharyngées, lupus discoïde, photosensibilité, syndrome sec oculaire, syndrome sec buccal ,syndrome sec génital, sécheresse cutanée, alopecie de traction, doigts boudinés, sclérodermie palmaire, plantaire, sclérose cutanée diffuse, chondrites pavillon de l'oreille, nasales, laryngées/ trachéales/bronchiques, costales, œdème facial et du décoté, papules de Gottron, hyperhémie péri unguéale, purpura vasculaire, livedo, nodules sous cutanés, urticaire

- **Musculaires** : myalgies, signe du foulard, signe du tabouret, fibromyalgie, cotation de la force musculaire

-Ophthalmologiques : uvéite, kératite, kérato-conjonctivite, conjonctivite, sclérite, épisclérite vascularite rétinienne, névrite optique, pseudotumeur inflammatoire orbitaire

-ORL : sinusite, rhinite, otite

-Cardiovasculaires : douleurs thoraciques, dyspnée, insuffisance cardiaque, HTA, péricardite, myocardite, valvulopathie, syndrome de Raynaud

-Pleuropulmonaires : douleurs thoraciques, toux chronique, dyspnée, hémoptysie, asthme, syndrome bronchique, pleurésie, syndrome restrictif, syndrome constructif

-Digestives : douleurs abdominales, diarrhées, constipations, dyspepsie, prolapsus hémorroïdaire, hémorragies digestives, colopathie fonctionnelle

-Neurologiques : neuropathie périphérique, mono névrite, syndrome canalaire, céphalées, convulsion, psychose, atteinte cérébrale, compression médullaire

-Génito-urinaires : urétrite, prostatite, vulvovaginite, cervicite

-Rénales : hématurie, protéinurie, insuffisance rénale

c) Données paracliniques

Syndrome inflammatoire biologique :

Numération de la formule sanguine, protéine-C réactive, vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéines sériques.

Bilan immunologique :

- Auto-anticorps non spécifiques d'organe :

Ac anti-nucléaires (anti-DNA natifs, anti-histones, anti-ECT), ANCA, facteurs rhumatoïdes, Ac anti-peptides cycliques citrulinés, anti-phospholipides.

- Auto anticorps spécifiques d'organe :

• Peau : Ac anti- Membrane basale épidémique, Ac anti-Substance intercellulaire

• Système nerveux : Ac anti-Myelin Associated Glycoprotein, Ac anti-Recepteur de l'acétylcholine

- Thyroïde : Ac anti-Thyroglobuline, Ac anti-Thyropéroxidase, Ac anti-Récepteurs de la TSH
- Estomac : Ac anti-Cellules Pariétales Gastriques, Ac anti-Facteur intrinsèque, Ac anti-Endomysium, Ac anti-Transglutaminase,
- Pancréas : Ac anti-Ilots de Langherans, Ac anti-Glutamic acid Décarboxylase,
- Foie : Ac anti-muscle lisse, Ac anti-Liver Kidney Microsome de type 1, Ac anti-Mitochondries de type 2
- Rein : Ac anti-Membrane basale glomérulaire, Ac anti-21-Hydroxylase
- Sang : Ac anti-hématies (Coombs)

Examens morphologiques

- Histologie : biopsie des glandes salivaires accessoires ; biopsie de cartilage ; biopsie des voies respiratoires ; de peau, de muscle ou de nerf.
- Radiologie : radiographies standard des mains, poignets, pieds, chevilles et de toutes articulations atteintes.

Radiographie du poumon.

- FOGD
- Echocardiographie

Examens fonctionnels

- ECG
- ENMG

d) Indices d'activité, algo-fonctionnels et de qualité de vie

Seront évalués en fonction de la pathologie que présente le patient (cf revue de la littérature) :

- DAS28 (Diseases Activity Scores 28)
- HAQ (Health assessment questionnaire)

- ESSDAI (Eular Sjogren's Syndrome Disease Activity index)
- ESSPRI (Eular Sjogren's Syndrome Patient Reported index)
- SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity index)
- NHP (Nottingham Health Profile)
- SF36 (Short Form 36)

e) Données thérapeutiques

- Traitement symptomatique : paracétamol, AINS, corticoïdes.
- Traitement de fond : classiques et innovants : antipaludéens de synthèse, salazopyrine, méthotrexate, anti-TNF…
- Traitements locaux : infiltrations cortisoniques.
- Traitement adjuvant : anti acide, IPP, calcium et vitamine D3.
- Traitement physique : kinésithérapie, physiothérapie, ergothérapie
- Traitement chirurgical

f) Données évolutives

- la rémission clinico-biologique : définie par la disparition (rémission complète) ou la diminution (rémission incomplète) de signes cliniques et biologiques d'évolutivité.
- la survenue de complications et le type de complication le cas échéant.
- le décès
- la perte de vue

▪ Concernant les familles

a) Données générales

- Le nombre total de membres dans les familles
- Le nombre de générations étudiées
- Age et sexe des personnes atteintes
- Le taux de consanguinité
- Le mode apparent de transmission (mendélien, mitochondrial, aberration chromosomique, multifactoriel).

b) En fonction du degré d'apparenté

- Le nombre de membres
- Le nombre d'atteints de connectivites
- La prévalence des connectivites
- Les types d'atteinte (connectivite du cas index, autre connectivite, vascularite à ANCA, MAI spécifique d'organe)
- Les comorbidités

- **Saisie et analyse des données :**

La saisie des données sera effectuée sur une fiche d'enquête informatisée, générée par le logiciel Excel Office 2013 de Microsoft Corporation.

Cette fiche sera analysée par le logiciel SPSS

2. RESULTATS

2.1. Donnés épidémiologiques

Fréquence

Durant la période d'étude, nous avons colligé 103 familles de connectivites à partir de 103 cas-index au sein des 5000 malades reçus dans le service de rhumatologie, soit une fréquence de **2,06 %**.

Caractéristiques des cas-index

Sexe

Les 103 cas étaient répartis en 80 femmes, soit 77,66% et 23 hommes soit 22,33%.

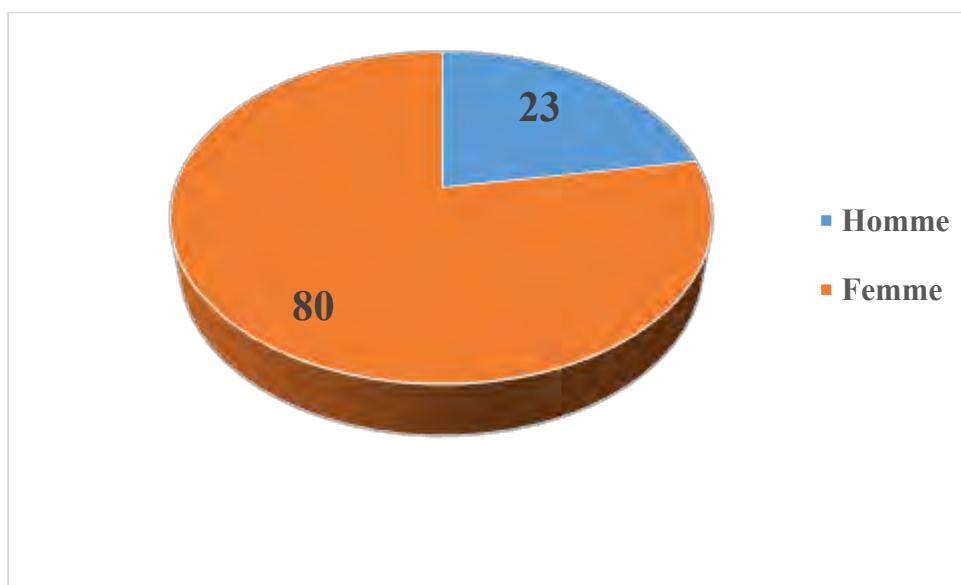


Figure 9: Répartition des cas index selon le genre.

Age

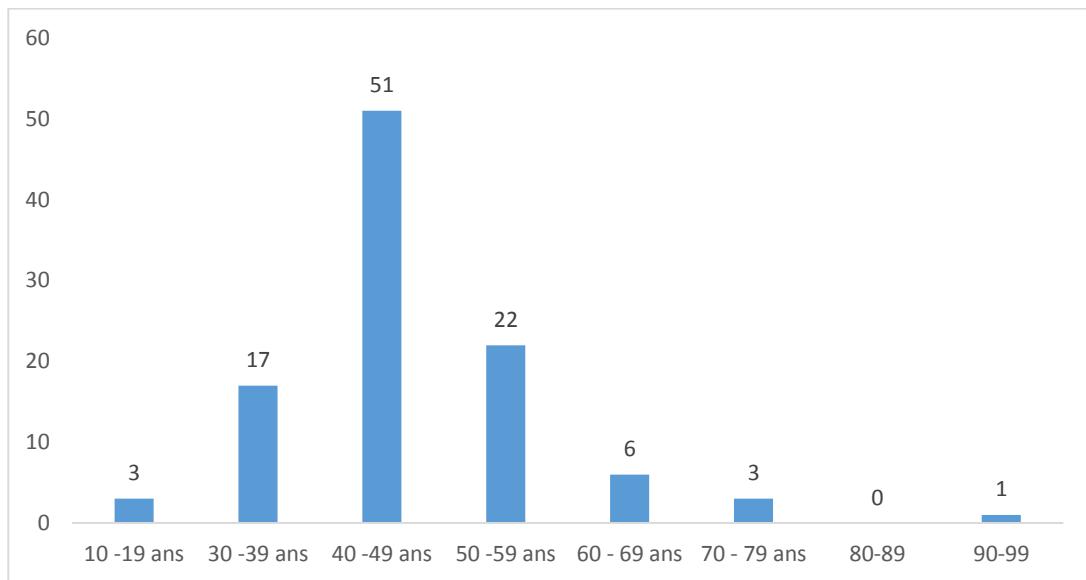


Figure 10: Répartition des cas-index selon l'âge au diagnostic

- L'âge moyen au diagnostic des cas index était de 42,5 ans avec des extrêmes de 15 et 94 ans. La tranche des 40-49 ans 50-59 étaient les plus représentatives avec respectivement 51 patients (49,51%), 22 (21,35%).
- L'âge de début apparent de la maladie et le délai diagnostic : l'âge moyen de début apparent de la maladie était de 37,6 ans ; avec un délai diagnostic de 7,2 ans en moyenne.

Origine géographique

Tableau II: Répartition des cas index selon l'Origine géographique

ORIGINE	EFFECTIF	POURCENTAGE(%)
Dakar	59	57,28
Tambakounda	3	2,91
Saint -Louis	9	8,93
Matame	1	0,97
Ziguinchor	4	3,88
Dourbel	7	6,79
Thies	5	4,85
Fatick	2	1,94
Louga	2	1,94
Kaoulack	5	3,88
Mauritanie	2	1,94
Mali	1	0,97
Guinée	1	0,97
Gambie	2	1,94
Total	103	100

Les patients provenaient des différentes régions du Sénégal, mais aussi d'autres pays africains.

Ethnie

Les cas index étaient des wolofs dans 44 cas (42,71%), ensuite halpulars dans 29 cas (28,15 %) ; sérères dans 12 cas (11,65%) lebou dans 9 cas (8,73%) et Diolas dans 3cas (2,91%).

Tableau III: Répartition des cas index selon leur ethnie

ETHNIE	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
Wolof	44	42,71
Halpulars	29	28,15
Sérère	12	11,65
Lebou	9	8,73
Diolas	3	2,91
Soninké	1	0,97
Sarakolé	1	0,97
Autre	4	3,88
Total	103	100

Statut matrimonial

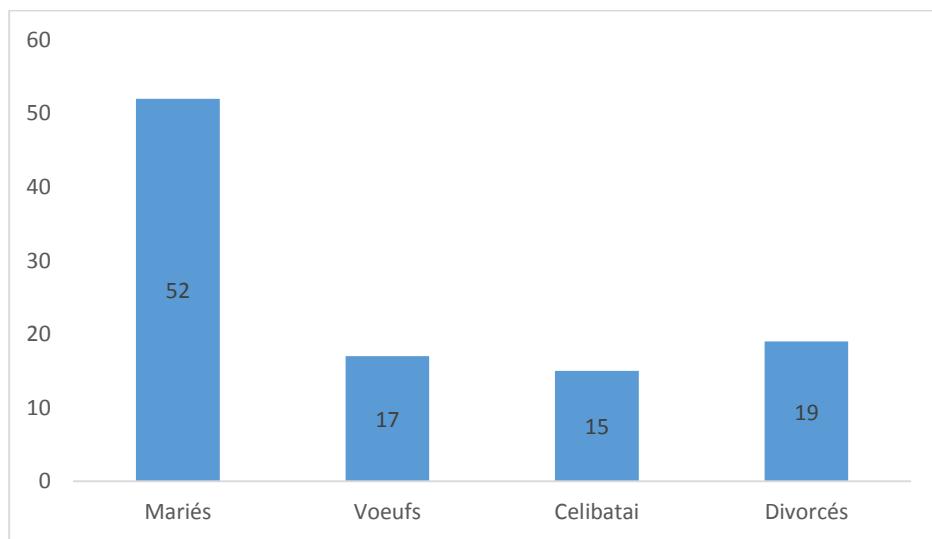


Figure 11: Répartition des cas index en fonction de statut matrimonial.

L'analyse montre les patients mariés dans notre étude étaient prédominants ils représentent 52 patients soit 50,48%

Consanguinité du conjoint

37 de nos patients étaient mariés (es) à un parent proche, soit 35,92%.

Niveau d'étude

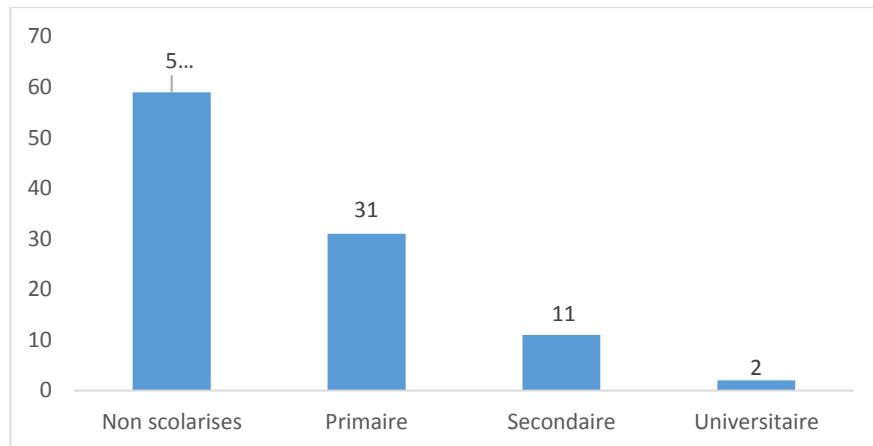


Figure 12: Répartition des cas index en fonction du niveau d'étude

Dans notre cohorte, plus de la moitié de nos patients est non scolarisée à l'école française. Ils représentent 59 patients soit 57,28% et parmi les scolarisés on notait une prédominance des patients qui avaient arrêté leurs études à l'école primaire 31 patients (30,09%), 11 patients niveau secondaire et 2 universitaires

Profession

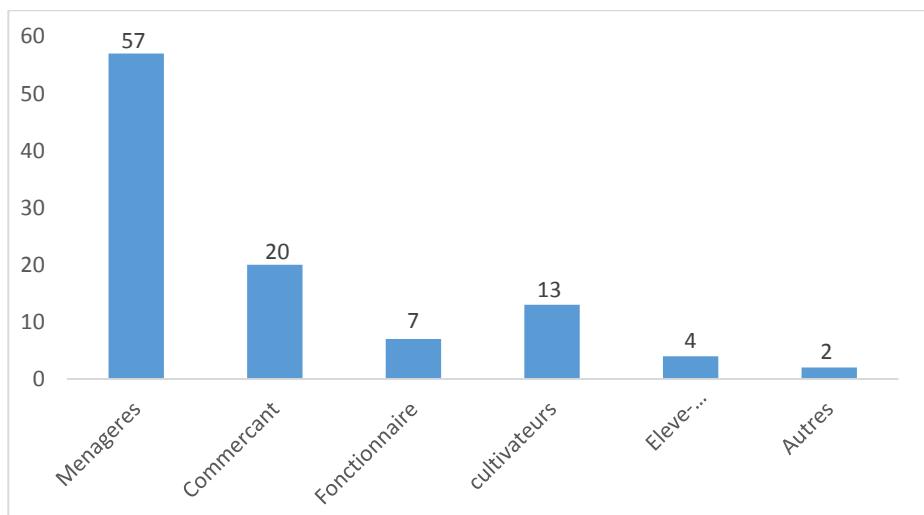


Figure 13: Répartition des cas index en fonction de la profession.

Dans notre cohorte, les ménagères sont majoritaires 57 patients (55,33%); suivis des commerçants représentaient respectivement 20 patients soit 19,41% .

Niveau socio-économique

Il a été jugé bas chez 89 patients (86,40%) et moyen chez 14 (13,59%) patients. Nous retrouvons donc un niveau socio-économique globalement modeste chez nos cas-index.

2.2. Données cliniques

Circonstances de découverte :

L'atteinte articulaire était revenue au premier plan chez tous les patients (100%) ; les manifestations extra-articulaires au second plan dominées par le syndrome sec oculo-buccal présent chez 85 de nos patients (82,52%).

Mode de début :

Il était majoritairement progressif chez 87 patients soit 84,46% ; brutal dans 9 patients soit 8,73 % et insidieux dans 7 patients soit 6,79%

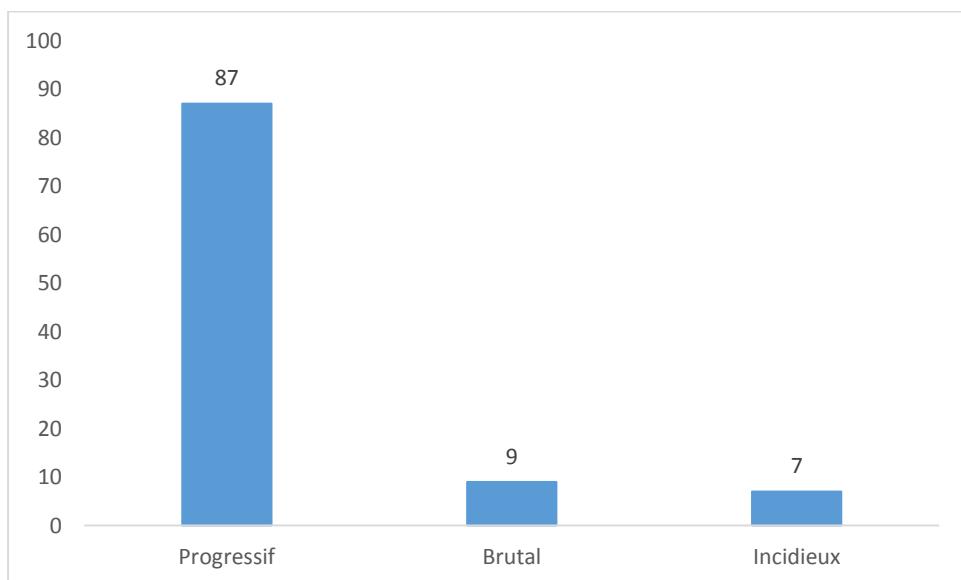


Figure 14: Répartition selon le mode de début.

Les manifestations rhumatologiques :

-Articulaires : les NAD et NAG étaient supérieurs à 10 respectivement chez 47 et 29 patients (45,63% et 28,15 %) ; entre 5 et 10 chez 18 et 9 patients (17,47% et 8,73%)

Une polyarthrite était retrouvée chez 91 patients et une oligoarthrite chez 12 patients (soit 100% des patients atteints d'arthrite) ; une ankylose présente chez 28 patients (27,18%), une déformation chez 17 patients (16,50%) et une atteinte du rachis cervical dans 2 cas (1,94%).

- Musculaires : 5 cas de myalgies avec signes du Foulard et du Tabouret dans 2 cas ; 4 cas de fibromyalgie.

Les manifestations systémiques :

- Générales : une AEG était présente chez 10 patients (9,70%) ; un syndrome infectieux chez 7 patients (6,79%). l'état général était conservé chez le reste.

- Dermatologiques : le syndrome sec oculo-buccal était présent chez 89 patients (86,40%); le syndrome sec génital chez 42 femmes (52,5% des femmes), une xérodermie chez 45 patients (43,68%), des alopecies de traction dans 40 cas (38,83%), une parodontopathie dans 13 cas (12,62%), une parotidomégalie dans 9 cas (8,73%), une glossite fissuraire dans 2 cas, une photosensibilité dans 2 cas, 1 cas de rash cutané, 1 cas de lupus discoïde, 1 cas de sclérodactylie palmaire, 3 cas de vitiligo, 1 cas de nécrose digitale, 1 cas de phénomène de Raynaud.

- Respiratoires : une toux chronique dans 5 cas, 1 cas de dyspnée, de syndrome bronchique, de syndrome restrictif et de douleurs thoraciques.

- Cardio-vasculaires : 1 cas de myocardite et 1 cas de valvulopathie.

- Génito-urinaires : sont retrouvés 3 cas de cystite et un cas de vulvovaginite.

-Oculaires : 3 cas d'uvéite et 3 cas de kératite.

-ORL : 7 cas d'angines à répétition et 5 cas de sinusite.

- Neurologiques : 2 cas de neuropathie périphérique.

-Digestives : 47 cas de dyspepsie, 27 cas de constipation chronique.

- Rénales : aucune

2.3. Données paracliniques :

Le Syndrome inflammatoire biologique :

Il était présent chez tous les patients avec des manifestations différentes.

Une CRP positive et VS accélérée chez 91 patients, une anémie microcytaire arégénérative chez 25 patients, une polynucléose neutrophile chez 7 patients, une Hyperplaquettose chez 13 patients, une hyperfibrinémie chez 5 patients, une hypo protidémie chez 19 patients, une hyper alpha1 globulinémie chez 31 patients , hyper alpha2 globulinémie chez 35 patients, hyper gamma globulinémie chez 37 patients.

Les auto-anticorps non spécifiques d'organe :

- Les AAN recherchés chez tous les patients, étaient positifs dans 59 cas (57,28%). les types anti-DNA natifs dans 2 cas, anti-RNP dans 1 cas, anti-SSA dans 43 cas, anti-SSB dans 40 cas.
- Les facteurs rhumatoïdes étaient présents dans 51 cas.
- Les anti-CCP étaient présents dans 28 cas.
- Les ANCA étaient retrouvés chez 1 patient.

Les auto-anticorps spécifiques d'organe : les anticorps anti-Thyroperoxydases ont été retrouvés chez 2 patients.

La radiographie des mains et poignets : une déminéralisation osseuse diffuse était présente chez 89 patients, des érosions et une déminéralisation en bandes chez 27 patients, une carpite dans 15 cas.

La radiographie des pieds et chevilles : réalisée chez 73 patients, elle retrouvait une déminéralisation osseuse diffuse dans 66 cas et une tarsite dans 7 cas.

La radiographie des poumons : réalisée chez tous les patients, une fibrose a été retrouvée dans 13 cas, une pneumopathie interstitielle dans 13 cas, nous avions 5 cas de cardiomégalie et 1 cas de bronchopathie : elle était normale chez le reste des patients.

La biopsie des glandes salivaires accessoires : réalisée chez 57 patients montrait un grade IV (de Shisolv et Masson) dans 29 cas, un grade III dans 17 cas, un grade II dans 9 cas et un grade I dans 2 cas.

2.4. Formes cliniques :

- **La nature de la connectivité** : il s'agissait d'une connectivité isolée en apparence dans 55 cas (53,39%) d'un syndrome de chevauchement dans 45 cas (43,68%) et d'un syndrome auto-immun multiple dans 3 cas (2,91%).
- **le type de connectivité** : certaines étant associées chez un même patient, nous avons retrouvé un total de **148 connectivites chez nos 103 cas-index**; elles étaient réparties comme suit : 99 cas de Syndromes de Gougerot Sjogren dont 54 cas de SGSP, 39 cas de SGSS à la PR donc 39 cas de PR également et 6 cas de SGS associé à une ou plusieurs connectivites ; 3 cas de LES dont 2 associés au SAPL; 2 cas de Polymyosite ; 1 cas de Sclérodermie systémique limitée ; 1 cas de Syndrome de Sharp ; et enfin, 1 cas d'AJI dans sa forme polyarticulaire avec facteurs rhumatoïdes positifs. La PCA n'a pas été retrouvée chez nos patients.

Cette répartition est illustrée ci-après (figure 17) avec une nette prédominance du Syndrome de Gougerot Sjogren suivi de la Polyarthrite rhumatoïde.

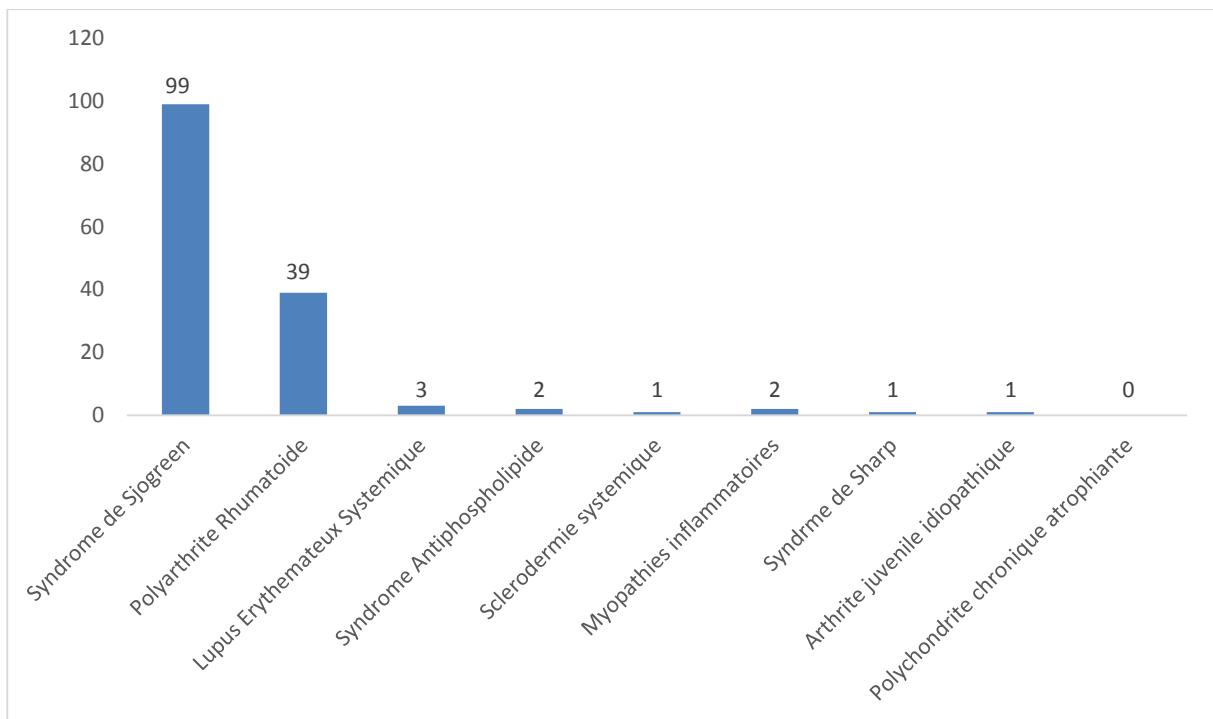


Figure 15: Répartition des cas index en fonction du type de connectivité.

- Les autres MAI retrouvées : 1 cas de Polyangéite microscopique a été retrouvé, 2 cas de Maladie de Hashimoto et 3 cas de Vitiligo.

Nous retrouvons ainsi un total de **154** maladies auto-immunes chez nos 103 cas-index.

- Les autres maladies communes retrouvées : elles étaient présentes chez 47 de nos patients (45,63 %) ; et pouvant être associées chez un même patient, nous avons retrouvé un total de 79 autres maladies multifactorielles soit une prévalence de 0,76 chez nos cas-index.

Elles étaient réparties comme suit: un syndrome métabolique selon les critères OMS dans 19 cas, une maladie arthrosique dans 17 cas, une ostéoporose dans 11 cas, une HTA dans 10 cas, une maladie thromboembolique dans 5 cas, une spondyloarthrite dans 7 cas, une stérilité primaire dans 5 cas et une infection au VHB dans 5 cas également.

2.5. Activité et Retentissement :

Tous les patients présentaient une activité de la maladie, et une invalidation sur le plan fonctionnel et sur la qualité de vie.

- DAS28 : la moyenne des scores retrouvés était de 4,81 traduisant une PR très active.
- HAQ : la moyenne des HAQ chez les patients atteints de PR était de 2,1/3 traduisant au moins beaucoup de difficulté dans la réalisation des activités quotidiennes.
- LEE : la moyenne des LEE chez les patients atteints de PR était de 4,51 avec un maximum de 22
- ESSDAI : la moyenne répertoriée chez les patients atteints de SGS était de 20,5 /135 avec un maximum de 22 et un minimum 7 / 135. Ce qui traduit une activité de la maladie.
- ESSPRI : la moyenne répertoriée chez les patients atteints de SGS était de 15,3 /30 avec un maximum de 23 et un minimum de 5 /30.
- SLEDAI : la moyenne répertoriée chez les patients atteints de LES était de 15,3 /29 avec un maximum de 27 et un minimum de 4 / 29.
- RODNAN : l'indice de RODNAN chez le cas de sclérodermie était de 16.
- SF36 : évalué chez tous les patients, les scores résumés physiques attestaient d'une moyenne de 43/100 et les scores résumés psychiques d'une moyenne de 39,05/100
- NHP : évalué chez tous les patients, les moyennes des items étaient les suivantes :
 - -mobilité : une moyenne de 41,95 /100 avec un minimum de 21,5 et un maximum de 100 /100.
 - -isolation sociale : une moyenne de 37,88 /100 avec un minimum de 47 et un maximum de 75/ 100.
 - -douleur : 45,77 /100 en moyenne avec un minimum de 23,5 et un maximum de 86,87/100.
 - -réactions émotionnelles : 34,75/100 en moyenne avec un minimum de 0 et un maximum de 63,61/100.
 - -énergie : 53,61/100 e moyenne avec un minimum de 0 et un maximum de 90,42/100.
 - -sommeil : 40,86 /100 en moyenne avec un minimum de 0 et un maximum de 82/100

2.6. Données Thérapeutiques :

Tous les cas index avaient bénéficié de moyens non pharmacologiques, d'un traitement symptomatique (paracétamol, AINS, tramadol, codéine) et d'un traitement de fond conventionnel (corticothérapie, Hydroxy chloroquine, Salazopyrine, Méthotrexate). Quarante-cinq (45) patients avaient bénéficié d'au moins une infiltration. Aucun n'a bénéficié d'un traitement physique ou chirurgical. Un patient était sous biothérapie.

2.7. Données Evolutives :

L'évolution était favorable chez 101 de nos patients (98,05%) avec une rémission incomplète dans 62 cas et complète dans 39 cas. Il a été noté 2 cas de décès (1,94%).

Caractéristique des familles

103 familles ont été colligées à partir des 103 cas index.

Données épidémiologiques :

Fréquences :

-Le nombre total d'apparentés dans les familles était de 2105 soit un total de 2208 individus (y compris les cas-index) dans les 103 familles étudiées.

-Le nombre de générations étudiées était de 3 pour le plus grand effectif (dans 59 familles) avec un maximum de 5 générations et un minimum de 2 générations.

-La médiane du nombre d'individus atteints par famille était de 4 avec un minimum de 2 et un maximum de 9.

-Nous avons retrouvé **377** connectivites chez les apparentés ; donc un total de **525 connectivites dans l'ensemble des familles** (y compris les probants) ; **soit une prévalence familiale des connectivites de 0,237 (23,77 %).**

-Nous avons retrouvé 23 autres MAI chez les apparentés, donc un total de **29 autres MAI dans l'ensemble des familles.**

- Le nombre total de MAI dans nos familles est donc de **554**, soit une **prévalence familiale des MAI de 0,25 (25,09 %)**.

-Les autres maladies multifactorielles : 262 autres maladies multifactorielles ont été retrouvées chez les apparentés ; donc un total de 341 **comorbidités dans l'ensemble des familles, soit une prévalence de 0,154 (15,44 %)**.

-En fonction du degré d'apparenté le nombre de membres était de 899 au premier degré, 1007 au deuxième et 199 au troisième degré.

Tableau IV: La prévalence des connectivités dans les familles selon celle des cas index

	1er degré	2ème degré	3ème degré	Cas-index	Prévalence familiale
Syndrome de Sjogren	97	21	5	99	0,1005
Polyarthrite rhumatoïde	41	16	2	39	0,0443
LES	6	5	1	3	0,0067
Polymyosite	0	0	2	2	0,0018
Sclérodermie systémique	1	0	0	1	0,0009
AJI	2	0	0	1	0,0013
Syndrome de Sharp	0	0	0	1	0,0004
SAPL	0	2	0	2	0,0018
Connectivité indifférenciée	104	63	9	0	0,0797

Tableau V: Risque de récurrence (RR) des connectivités dans les familles en fonction de degré d'apparenté selon celle des cas index

	1er degré	RR	2ème degré	RR	3ème degré	RR
Syndrome de Sjogren	97	0,179	21	0,034	5	0,004
Polyarthrite rhumatoïde	41	0,091	16	0,0317	2	0,020
LES	6	0,333	5	0,248	1	0,25
Polymyosite	0	0	0	0	2	0,20
Sclérodermie systémique	1	0,111	0	0	0	0
AJI	2	1,112	0	0	0	0
Syndrome de Sharp	0	0	0	0	0	0
SAPL	0	0	2	0,09	0	0

Tableau VI: Nombre de cas récurrence d'une connectivité dans les familles selon celle des cas index

	Famille à 2 cas	Famille à 3 cas	Famille à 4 cas	Famille à 5cas	Famille Supérieure à 5cas
Syndrome de Sjogren	27	9	10	7	4
Polyarthrite rhumatoïde	22	7	4	2	1
LES	2	1	0	0	0
Polymyosite	2	0	0	0	0
Sclérodermie systémique	1	0	0	0	0
AJI	1	0	0	0	0
Syndrome de Sharp	1	0	0	0	0
SAPL	1	0	0	0	0

Tableau VII: Risque par rapport à la population générale pour le connectivites les fréquentes

Connectivites	Prévalence population générale(%)	Prévalence familiale(%)	Risque familial(%)
SGS	0,6-1,7	10,05	16
PR	0,5-1	4,43	8,8
LES	0,02-0,2	0,67	33,5

Les risques familiaux sont plus élevés que celui de la population générale avec 26 fois pour SGS, 17 fois PR dans les familles

Tableau VIII: Prévalence des affections retrouvées en fonction du degré d'apparenté.

		Nombres d'atteintes	Prévalences
Connectivites	Cas-index	148	1,436
	Premier degré	251	0,2791
	Deuxième degré	107	0,1062
	Troisième degré	19	0,0954
Autres MAI	Cas-index	6	0,0582
	Premier degré	16	0,0177
	Deuxième degré	3	0,0029
	Troisième degré	4	0,0201
Comorbidités	Cas-index	79	0,766
	Premier degré	123	0,1368
	Deuxième degré	106	0,1052
	Troisième degré	33	0,1658

Sexe :

-Les 2105 apparentés étaient répartis en 1368 individus de sexe féminin et 737 individus de sexe masculin ; soit un total de 1448 individus de sexe féminin (65,57 %) et 760 individus de sexe masculin (34,42 %) dans les familles. **On note ainsi une prédominance féminine dans l'ensemble des familles.**

-Le nombre d'individus atteints de sexe féminin chez les apparentés était de 321, donc un total de **401 individus de sexe féminin atteints ; soit 78,62% des individus atteints.**

-Le nombre d'individus atteints de sexe masculin chez les apparentés était de 86, donc un total de **109 individus de sexe masculin atteints ; soit 21,37% des individus atteints.**

Tableau IX: Risque de récurrence selon sexe du cas index

Sexe	Risque récurrent
Masculin	1,04
Féminin	0,987

Le risque de récurrence est plus élevé si le cas-index est du sexe masculin

Age :

- La moyenne d'âge dans les familles était de 42,5 ans
- L'âge moyen des personnes atteintes était de 39,4 ans

Origine géographique, ethnie et niveau socio-économique

Ils étaient de caractéristiques superposables à celles des cas-index.

Situation matrimoniale et consanguinité :

Le nombre total de mariages répertoriés chez les apparentés était de 412 dont 152 mariages consanguins, donc un total de **464 mariages dont 189 mariages consanguins (40,73 %) dans l'ensemble des familles.**

Etude de jumeaux :

Nous avons répertorié 21 cas de jumeaux dans les familles. Dont 6 vrais jumeaux, tous de phénotypes concordants ; 8 faux jumeaux de même sexe dont 2 de phénotypes concordants et 7 faux jumeaux de sexe opposé.

Le mode apparent de transmission :

Ne répond à aucun des modes de transmission usuels.

Données diagnostiques :

Circonstances de découverte:

Dépistage familial.

Formes cliniques :

Tableau VII: Répartition de l'atteinte des apparentés (par degré) selon celle du cas index: variabilité du phénotype auto-immun.

			Effectif	Prévalence
1er DEGRE	Connectivite des cas index		144	0,1601
D'APPARENTE	Autre connectivites		107	0,1190
	Vascularites à ANCA		0	0
	Maladies spécifiques d'organe		16	0,0177
2ème DEGRE	Connectivite des cas index		42	0,0417
D'APPARENTE	Autre connectivites		65	0,0645
	Vascularites à ANCA		1	0,0009
	Maladies spécifiques d'organe		2	0,0019
3émé DEGRE	Connectivite des cas index		8	0,0402
D'APPARENTE	Autre connectivites		11	0,0552
	Vascularites à ANCA		1	0,0050
	Maladies spécifiques d'organe		3	0,0150

Phénotypes retrouvés

Tableau VIII: Répartition des phénotypes auto-immuns retrouvés en fonction du degré d'apparenté et leurs prévalences.

	1er degré	2ème degré	3ème degré	Cas-index	Prévalence familiale
Syndrome de Sjogren	97	21	5	99	0,1005
Polyarthrite rhumatoïde	41	16	2	39	0,0443
LES	6	5	1	3	0,0067
Polymyosite	0	0	2	2	0,0018
Sclérodermie systémique	1	0	0	1	0,0009
AJI	2	0	0	1	0,0013
Syndrome de Sharp	0	0	0	1	0,0004
SAPL	0	2	0	2	0,0018
Connectivite indifférenciée	104	63	9	0	0,0797
Polyangéite microscopique	0	1	0	1	0,0009
Syndrome de Churg Strauss	0	0	1	0	0,0004
Maladie de Hashimoto	5	0	0	2	0,0031
Vitiligo	9	2	0	3	0,0063
Myasthénie	1	0	0	0	0,0004
Diabète de type 1	1	0	3	0	0,0018

Les types de comorbidité retrouvés

Tableau IX: Répartition des comorbidités en fonction du degré d'apparenté

	Cas-index	1er degré	2ème degré	3ème degré
Arthrose	17	13	5	2
Ostéoporose	11	9	10	2
HTA	10	12	8	6
Maladie thromboembolique	5	5	2	1
Diabète de type 2	0	17	12	7
Insuffisance rénale chronique	0	0	3	0
Syndrome métabolique	19	11	15	3
Infection au VHB	5	0	0	0
Cardiopathie	0	5	1	1
Myomatose utérine	0	1	0	1
Tumeur du cerveau	0	1	0	0
Cancer de gorge	0	1	0	0
Cancer des poumons	0	2	4	0
Maladie de Hodgkin	0	0	1	0
Stérilité primaire	5	7	5	2
Atopie	0	17	23	3
Spondyloarthrites	7	5	3	1
Psychose	0	4	2	0
Débilité mentale	0	1	1	0
Handicap	0	4	1	1
Surdité	0	2	0	0
Encéphalopathie	0	1	1	0
Malformation congénitale	0	0	1	1
Epilepsie	0	0	5	2
Spasmophilie	0	5	3	0
Totaux	79	123	106	33

3. DISCUSSION

L’objectif de notre travail était d’étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques, pronostiques, et thérapeutiques des formes familiales de connectivites dans notre service de rhumatologie. Les résultats apportés par cette dernière nous suscitent les commentaires suivants :

3.1. Données épidémiologiques

Prévalence

Nous avons retrouvé dans nos 103 familles, **525** cas de connectivites sur les 2208 individus étudiés, soit une **prévalence familiale de 23,77%** ; **Dieynaba** trouve **22%** [31]. Ces prévalences n’ont pas encore à notre connaissance été estimées dans nos régions ; ni dans une autre ; ni dans la population générale.

Néanmoins, pour certaines de nos connectivites et autres MAI la prévalence dans la population générale ou celle dans certaines régions est connue [**Tableau I : épidémiologie des connectivites**]. Elle varie entre 0.002% pour la plus petite valeur retrouvée (la sclérodermie en Asie, et l’AJI en Europe et en Amériques) et 1.4% pour la plus grande valeur (le SGS en Europe).

Les prévalences familiales retrouvées dans notre étude [Tableau VIII : Prévalence des affections retrouvées en fonction du degré d’apparenté] sont donc de 6 à 35 fois supérieures à celles retrouvées dans toute autre région. Ceci, aussi bien pour l’ensemble des familles que pour les prévalences chez les apparentés au premier degré. Ainsi que le risque de récurrence (RR) des connectivités dans les familles en fonction de degré d’apparenté selon celle des cas index [Tableau V:Risque de récurrence(RR) des connectivités dans les familles en fonction de degré d’apparenté selon celle des cas index]

Cette différence significative atteste d’une agrégation de ces affections dans nos familles ; agrégation qui quant à elle, est le reflet de leur nature héréditaire avec bien entendu l’implication de facteurs génétiques mais aussi, de manière non négligeable, l’illustration

d'une exposition partagée à des facteurs environnementaux communs à la cellule familiale. On parle d'une hérédité multifactorielle [32].

En outre, en se référant toujours aux résultats consignés au Tableau VIII ; concernant toutes les affections étudiées, la prévalence chez les apparentés au premier degré est supérieure à celle au deuxième degré ; qui est supérieure à celle au troisième degré. Cette décroissance de la prévalence suivant le degré d'apparenté est en faveur de la nature polygénique de cette composante génétique ; dans laquelle, plusieurs gènes concourent à l'apparition du phénotype « maladie ». [32].

Concernant l'étude de jumeaux, les six vrais jumeaux retrouvés dans nos familles étaient de phénotypes concordants (concordance absolue) ; tandis que les phénotypes concordaient pour deux seuls des 8 faux jumeaux de même sexe retrouvés (concordance à 25%). Ces résultats militent pour un poids plus important de la composante génétique de cette hérédité, par rapport au poids de la composante environnementale. En effet, dans la littérature, les études de jumeaux montrent que le taux de concordance pour les jumeaux monozygotes est en moyenne 3 à 4 fois supérieur à celui des jumeaux dizygotes de même sexe [32, 33,35]. Ce qui est concordant avec nos résultats. Même si toutefois, le taux de concordance chez les vrais jumeaux ne pourrait, pour laisser une part à l'hérédité environnementale, être égal à 100% comme dans notre étude ; ce biais pourrait être dû au faible effectif de notre collection comparé aux études classiques de jumeaux.

Des données similaires ont été rapportées dans la littérature :

- Pour le SGS : en occident, Foster H et Dieudé P avaient également décrit des prévalences élevées dans des familles multiplex de SGS ; respectivement de 4.4 % [38] et de 12 % dans 51 familles [36].
- Pour la PR : En Occident, dès 1806, William Heberden évoquait la possibilité d'une influence génétique dans la PR [40]. Ensuite, DeBlécourt et al en 1961[20] et Lawrence en 1970[66] ont le mérite des premières études de familles et de jumeaux de la maladie ; depuis, les formes familiales ont été largement confirmées au sein des populations anglaises, françaises, japonaises, et américaines montrant que la prévalence de la PR chez

les apparentés du premier degré d'une personne atteinte est de 2 à 12 % [36]. Ce qui va du même ordre que celle retrouvée pour la PR dans nos familles **0,0443** (4,43 %) [Tableau VIII avec un risque relatif familial supérieur à 16 par à la population générale

- Pour le LES : dans la cohorte de GLADEL, où les apparentés de 1177 patients lupiques avaient été étudiés, une prévalence familiale de celle-ci étaient retrouvée à 9,9 %. Cette prévalence était 26 à 90 fois supérieure à celle attendue dans les populations étudiées [44].

- Pour la dermatomyosite et la polymyosite, la sclérodermie systémique, et même l'AJI ; l'existence formes familiales est bien attestée par des études génétique allant jusqu'à l'identification de nombreux allèles de susceptibilité [44, 45,46].

Cependant notons que, dans la littérature africaine, il n'y a pas à notre connaissance d'études de familles ou de jumeaux concernant ces pathologies ; hors mis une étude au Maroc[86], Tunisie [58] sur le LES et deux études préliminaires réalisées dans notre service de rhumatologie en 2015; où 17 familles multiplex de PR et 22 familles multiplex de SGS avaient été colligées avec des prévalences familiales respectives de 6.8 % et 8.14 % et une décroissance de celles-ci du premier au troisième degré [23,24].

Sexe

Nous avons retrouvé une prédominance féminine aussi bien chez les cas index (77,66%) que chez les apparentés atteints (65,57 %)

En effet, cette prédominance féminine au cours des MAI est constante quelle que soit la population étudiée [Tableau I]. Des facteurs hormonaux ont toujours été incriminés par certains auteurs [47,48]. Cependant, plus récemment, certains facteurs environnementaux interviendraient par des mécanismes épigénétiques (méthylation de l'ADN, acétylation des histones, intervention de micro ARN) en inhibant l'extinction du chromosome X; et l'une des conséquences serait une hyperactivité des cellules auto-immunes [50,51]. L'hypothèse la plus récente elle, stipule qu'en plus de cela, interviendrait le rôle du microbiote intestinal dans le déclenchement des MAI; alors qu'il se trouve que ce dernier (avec modèles animaux à l'appui) diffère selon le sexe [49].

Un effet population ne peut cependant être exclu dans notre étude; dont la population est composée de 65,57 % d'individus de sexe féminin.

En se référant au Tableau IX montrant le risque de récurrence selon sexe du cas index, on note que le risque de récurrence est plus élevé si le cas-index est du sexe masculin ce qui signifie que dans une famille si le cas index est de sexe masculin il y aura beaucoup de cas connectivites dans la famille

Age

Nous avons retrouvé un âge moyen de début de la maladie de 37,6 ans chez les cas-index. Ce début peut être considéré précoce comparé aux données de la littérature [Tableau I], et ceci est un autre argument en faveur de l'hérédité multifactorielle polygénique [106]. En effet, par exemple dans la PR, **Michou et al** [87], dans une étude portant sur 368 familles multiplex (familles trio et ASP) retrouvait un âge médian de début de à 31,8 ans ± 9,5; alors que dans plusieurs études, l'âge moyen de survenue de la PR était aux alentours de la soixantaine [53].

De même, **Kwoh** [62] dans une étude cas-témoin comparant l'âge des cas index entre les familles multiplex et simplex rapportait un âge médian de 40,1 ans pour les familles multiplex, versus 47,6 chez les familles simplex avec une différence significative ($p<0,05$). Cet âge de survenue relativement jeune est corrélé à la possibilité de survenue de PR familiale et traduit la composante génétique de la maladie, selon lui. De même, selon **Lynn** [71], les individus ayant un âge de début jeune représentent les formes génétiques de la maladie, alors que les sujets âgés traduisent les formes sporadiques de la PR qui sont plus en rapport avec des facteurs épigénétiques.

L'âge médian de survenue de la maladie chez les apparentés n'a pas pu être déterminé. Cependant, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 39,4 ans. Toujours dans la PR, plusieurs études soulignent que la présence d'un antécédent familial augmente le risque de développer une PR à un âge relativement jeune, ceci traduisant l'importance des facteurs génétiques dans les MAI. Ainsi, **Jawaheer et al** [55] sur 1097 individus apparentés de patients présentant une PR retrouvait une moyenne d'âge de début

relativement jeune ($41 \pm 13,1$ ans). De même, **Okada [101]** notait un âge médian de 35,4 ans.

Cette précocité de la maladie est un facteur de mauvais pronostic et suggère également une hérédité génétique plus qu'environnementale [55].

Provenance

Nos patients provenaient de 10 régions du pays (Dakar, Tambacounda, Saint -Louis, Matame, Ziguinchor, Dourbel, Thies ,Fatick ,Louga ,Kaolack), mais aussi de pays frontaliers (Mauritanie ,Mali Guinée, Gambie). Cette origine géographique diverse souligne la nécessité de spécialistes en la maladie dans ces régions pour faciliter la prise en charge des patients.

Ethnie

La répartition en fonction de l'ethnie était caractérisée par une prédominance des « wolofs » (42,71%) suivis des « halpulars » (28,15 %), puis des « sérères » (11,65%), « lebou » (8,73%) et des « diolas » (2,91%). Un tel résultat peut être expliqué par la répartition ethnique au Sénégal où les « wolofs » sont majoritaires [32]. Toutefois, nous n'excluons pas l'existence de facteurs de susceptibilité (génétiques et épigénétiques) qui peuvent être propres à un groupe ethnique.

Mode de transmission

Le mode de transmission chez nos malades ne répond à aucun des schémas usuels ; ce qui est une caractéristique des maladies multifactorielles et polygéniques.

Consanguinité

Nous notons également un fort taux de consanguinité dans nos familles (40,73 %) ce qui va dans le sens de l'expression des gènes récessifs [56]. Ces mariages consanguins étant dans nos régions des pratiques culturelles très encrées dans certaines ethnies comme celle des Halpulars qui représente 28,15 % de nos familles.

3.2. Données diagnostiques

Sur le plan diagnostique, nos familles ont été découvertes à partir d'un dépistage systématique chez les apparentés de cas-index atteints de connectivites ; qui étaient par ordre de fréquence décroissante le SGS, la PR, le LES, le SAPL, la Polymyosite, la Sclérodermie systémique et le Syndrome de Sharp [**Figure 15: Répartition des cas-index selon le type de connectivité.**]. Ces cas index étaient caractérisés par des formes avérées de la maladie qui pouvaient être associées entre elles et/ou avec d'autres maladies auto-immunes. Il s'agissait donc de connectivites isolées en apparence 55 cas (53,39%), de syndromes de chevauchement 45 cas (43,68%) ou parfois de syndromes auto-immuns multiples 3 cas (2,91 %). Le dépistage au sein de chaque famille avait permis le diagnostic de connectivites soit du cas-index ; soit, d'autres connectivites que celle du cas-index ; ou encore, le diagnostic d'autres MAI [**Tableau X : répartition de l'atteinte des apparentés (par degré) selon celle du cas index: variabilité du phénotype auto-immun.**].

Nous notons ainsi une variabilité du phénotype auto-immun au sein des familles qui est encore une caractéristique propre aux maladies multifactorielles polygéniques [56]. Ce fait est bien illustré dans la littérature

Pour la PR une première étude anglaise incluait 295 patients atteints de PR ; une agrégation était attendue pour la PR, le diabète de type 1, les dysthyroïdies auto-immunes (TAI), l'anémie de Biermer et la myasthénie. Les auteurs ont observé une agrégation familiale de la PR et du diabète de type 1 au premier et au second degré ainsi qu'une agrégation des TAI [57]. Depuis, plusieurs études ont confirmé l'agrégation PR-TAI-diabète de type 1 [59,60].

Pour le LES une première étude comprenant 118 familles avec cas index atteints de la maladie, observe une agrégation familiale au 1er degré de la connectivité du cas-index, des TAI, de la PR et de la sclérose en plaque [62]. Une deuxième incluant 154 familles trouve une agrégation familiale au premier degré de la connectivité du cas-index, de la PR, du vitiligo, de la thyroïdite de Hashimoto et des connectivites mixtes. Enfin, une

importante étude sud-américaine, portant sur 1214 familles de patients atteints de LES, recherchant une agrégation familiale jusqu'au troisième degré de 35 autres MAI, a constaté une agrégation de la connectivité du cas-index, de la PR, de la thyroïdite de Hashimoto, de la sclérodermie et de la polymyosite [42].

Pour le SGS une première étude d'agrégation familiale du SGSP a été publiée, incluant 51 familles avec cas index atteints de la maladie a montré une agrégation du SGS, de la PR, des TAI et du LES et à un moindre degré de la sclérodermie, la sclérose en plaque et la myasthénie [63]. Une seconde étude réalisée dans la population Colombienne incluant 101 familles retrouve une agrégation de la PR, du LES et des TAI [65].

La répartition des connectivités au sein des apparentés suit globalement celle des cas index, avec toujours, plus de cas de SGS, suivit de la PR, du LES et des autres connectivités.

Les autres MAI retrouvées étaient par ordre de fréquence décroissante le vitiligo, la thyroïdite de Hashimoto, le diabète de type 1, la polyangéite microscopique et le syndrome de Churg Strauss, et la myasthénie. Cependant, comme première connectivité chez les apparentés nous avons retrouvé les connectivités indifférenciées (43,24 %). Le dépistage de la maladie à ce stade permet une prise en charge plus précoce. D'où l'intérêt de cette stratégie diagnostique adoptée dans notre étude ; stratégie validée par les résultats de la cohorte ESPOIR [9,10]. ; une cohorte multicentrique française de patients atteints d'arthrites indifférenciées récentes (< 6 mois d'évolution des symptômes, naïfs de traitements de fond et de corticoïdes) étant ou pouvant évoluer vers une polyarthrite rhumatoïde (PR). Cette dernière recommande devant toute arthrite indifférenciée, la réalisation d'un bilan auto-immun systématique [66].

Le bilan paraclinique n'a pas été systématique chez tous les apparentés en raison le plus souvent, du NSE globalement modeste retrouvé dans nos familles ; mais aussi, en raison de l'insuffisance de notre plateaux technique. Ceci pouvant certes, aussi être à l'origine du nombre élevé de connectivités indifférenciées ; mais nous retiendrons plus l'utilisation

des critères diagnostic les plus récents, qui permettent un diagnostic des pathologies aux stades les plus précoce.

En raison également de l’insuffisance de notre plateau technique, l’analyse génétique n’a pu être réalisée chez nos patients afin de tenter de déterminer les gènes en cause. Toutefois, dans une étude antérieure réalisée dans le service en 1996, l’analyse génétique par stratégie gènes-candidats montrait une association de la PR et du SGS à l’allèle HLA-DR10 [67,68]. Cependant dans les populations caucasoïdes [70], certaines du Maghreb [56], et d’autres d’Afrique subsaharienne (Afrique du Sud, Zimbabwe, Ouganda, Congo et Nigéria) [71], les allèles HLA-DR les plus représentés sont DR4 et DR1. Il faut rappeler que les allèles DR1, DR4, et DR10 codent pour une séquence homologue d’acides aminés en position 70 à 74 dans la troisième région hypervariable du premier domaine de la chaîne bêta HLA-DR. Cette séquence KRRAA QRRAA ou RRRAA codée respectivement par HLA-DR4, DR1 et DR10, est dite épitope partagée et serait un des mécanismes moléculaires de la susceptibilité génétique à la maladie liée aux gènes HLA DR [70]. Dans l’étude de Jawaheer [72], l’épitope partagé était présent chez 83,5 % des apparentés. En interactions avec d’autres gènes non HLA, en particulier le gène PTPN22 [73,74] et certains facteurs environnementaux d’ordre infectieux, toxiques, alimentaires, hormonaux, voire psychologiques [75,76,77], surviendrait une réaction inflammatoire auto-immune d’abord extra-articulaire (en particulier dans les microbiotes respiratoires, digestifs, génitaux), puis intra articulaire [76,77, 78].

Les pathologies ne se résument pas seulement au phénotype auto-immun chez nos malades. En effet, nous avons retrouvé en association avec les pathologies auto-immunes ; entre autres, des pathologies dégénératives, endocrino-métaboliques, infectieuses, auto-inflammatoires et tumorales [**Tableau XII : répartition des comorbidités en fonction du degré d’apparenté.**] dont le nombre total était de 341 sur les 2208 individus étudiés soit une prévalence globale de 15,44 % au sein des familles. Nous n’avons pas évalué le risque relatif de ces affections au sein des familles afin de confirmer une agrégation familiale ; cependant, nous notons une décroissance de leur prévalence suivant le degré d’apparenté (**Tableau**). Ce qui traduirait une hérédité polygénique ; certaines de ces

comorbidités étant aujourd’hui incluses dans le spectre du processus auto-immun depuis leur meilleure connaissance. C’est le cas des affections dégénératives et du syndrome métabolique dans la mesure où les nutriments seraient des facteurs qui stimulent l’auto-immunité [80].

Le dépistage de ces affections devient ainsi une nécessité dans notre contexte en raison de l’intérêt épidémiologique, diagnostic, pronostic, et thérapeutique qu’ils posent.

3.3. Données pronostiques

S’agissant du pronostic, nous pouvons relever plusieurs facteurs de mauvais pronostic chez nos malades.

La présence de manifestations systémiques dans ces affections traduit déjà une sévérité de l’atteinte ; et 97 % de nos cas index présentaient une ou plusieurs atteintes systémiques à savoir cardiovasculaires, respiratoires avec à la radiographie du poumon des cas de fibrose, de pneumopathie interstitielle et de bronchopathie ; des atteintes digestives, ou neurologiques. Ce critère est cependant de manière non unanimement admise. Par exemple, certains considèrent qu’une PR sévère est essentiellement une PR avec signes extra-articulaires [82,84] ; tandis que d’autres évaluent la sévérité de cette affection essentiellement sur l’importance de la dégradation cartilagineuse et osseuse, évaluée sur les clichés radiographiques et sur le handicap fonctionnel [86,87].

En outre, comme retrouvé dans notre étude, le début précoce de la maladie, le bas niveau socio-économique, le retard au diagnostic, le nombre élevé d’articulations douloureuses et/ou gonflées ainsi que vitesse de sédimentation globulaire (VS) et la protéine C réactive (CRP) sont autant de facteurs classiquement considérés comme étant plutôt prédictifs d’une évolution défavorable à moyen terme [89].

Au regard des indices algo-fonctionnels, des indices d’activité et de qualité de vie évalués chez tous nos cas-index en fonction de l’affection ; nous avons retrouvé une activité de la maladie et un retentissement sur la plan fonctionnel et sur la qualité de vie. Ce qui relève d’un mauvais pronostic surtout dans le cas du SGS, première connectivite chez nos

cas-index [Figure 15: Répartition des cas-index selon le type de connectivité.] ; où l'activité de la maladie prédispose à la survenue de cancer notamment le lymphome dont le risque est multiplié par 14 par rapport à la population générale [93]. A ce titre, nous avons retrouvé 2 cas de décès par lymphome chez nos cas-index. Dans la PR quant à elle, plusieurs études sont concordantes pour monter la réduction de plusieurs années de l'espérance de vie chez les patients atteints [94,95].

Les formes familiales de connectivites, voire celles de toute autre maladie auto-immune sont souvent caractérisées par une présentation sévère [81]. Cette expression sévère est sans aucun doute liée d'une part au terrain génétique mais aussi dans nos conditions pratiques au retard diagnostique lié à un recours à l'automédication et à la médecine parallèle mais aussi à l'insuffisance de couverture médicale.

3.4. Données thérapeutiques

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des connectivites chez nos malades a été systématique. Tous les cas-index ont été mis sous traitement symptomatique et traitement de fond conventionnel. Le recourt aux biothérapies a été fait chez un seul de nos cas-index, bien que nécessaire chez la majorité d'entre eux si nous nous référons aux recommandations des études réalisées au sein de la cohorte ESPOIR [66]. Chez les apparentés, le volet non pharmacologique a été instauré chez tous les cas ; et un traitement symptomatique pour la majorité. Il a été plus difficile d'introduire un traitement de fond surtout dans les formes inachevées (arthrites chroniques ou connectivites indifférencierées) ceci du fait du niveau socio-économique bas prédominant dans nos familles.

CONCLUSION

Les connectivites sont des maladies complexes, multifactorielles, mettant en jeu la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. L'existence d'une prédisposition familiale a été suspectée devant l'observation d'une agrégation familiale de ces maladies: la prévalence familiale des connectivites varie de 2 à 12 %, selon les données de la littérature; alors que dans la population générale, elle est de l'ordre de 0,02 à 1,4 %. A savoir 9 à 100 fois supérieure dans les familles.

Cependant, malgré ces constatations, très peu d'études ont été réalisées dans nos régions, et dans bien d'autres; dans le but d'évaluer cette agrégation familiale. Ainsi, l'objectif de notre présente étude était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, diagnostics, pronostics et thérapeutiques de ces formes familiales de connectivites en milieu hospitalier sénégalais, en l'occurrence dans notre service de rhumatologie du CHU Aristide le Dantec; où trois études préliminaires incluant l'une, 17 familles de PR, l'autre, 22 familles de SGS et 50 familles des connectivites avaient déjà été réalisées. Cependant, dans cette présente étude, nous avons inclus toutes les formes familiales de connectivites que l'on retrouve dans le service à savoir la PR, le SGS, le LES, la ScS, les myopathies inflammatoires, et le syndrome de Sharp.

Nous avons ainsi colligé 103 familles à partir des 103 cas index qui étaient répartis 99 cas de Syndromes de Gougerot Sjogren, 39 cas de PR ; 3 cas de LES, 2 cas SAPL; 2 cas de Polymyosite ; 1 cas de Sclérodermie systémique limitée ; 1 cas de Syndrome de Sharp ; et enfin, 1 cas d'AJI dans sa forme polyarticulaire avec facteurs rhumatoïdes positifs. Tous ces cas-index présentaient au moins un autre cas de connectivite chez ses apparentés (soit du même phénotype ou d'un autre). Nous avons ainsi colligé 103 familles multiplex de connectivites; les familles comportaient un total de 2208 individus.

Ensuite, nous avons pu répertorier y compris les cas-index, **525** cas de connectivites sur les 2208 individus étudiés; soit une prévalence de **23,77%**. Et **29** autres cas de MAI, soit un nombre total de **554** MAI et une prévalence de **25,09 %**. Ces chiffres, en accord avec les données de la littérature sont au moins 10 fois supérieurs à ceux retrouvés dans la

population générale ou dans certaines régions. Ce qui nous a permis, en plus de la décroissance de cette prévalence suivant le degré d'apparenté, d'un taux de concordance de la maladie plus important chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes, de la précocité de survenue de ces affections au sein des familles, de leur sévérité et de la variabilité du phénotype auto-immun; d'affirmer une hérédité complexe; multifactorielle et polygénique avec un poids plus important de cette composante génétique.

Nous avons aussi pu répertorier en association avec ces MAI, une multitude d'affections (comorbidités) de nature dégénérative, endocrino-métabolique, infectieuse, auto-inflammatoire et tumorale; dont la genèse implique pour la plupart des facteurs génétiques et environnementaux sans oublier que certaines d'entre elles sont aujourd'hui incluses dans le spectre de l'auto-immunité.

Les caractéristiques de cette nature complexe, multifactorielle (précocité de survenue, sévérité), le niveau socio-économique globalement modeste, le retard à la consultation, le recours à la médecine parallèle et les errances diagnostics ; sont autant de facteurs chez nos patients qui confèrent à ces pathologies un pronostic plutôt péjoratif; pronostic qui est aussi accentué par la présence des comorbidités.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Au terme de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux médecins

- ✓ Dépistage systématique de ces affections chez les apparentés de toute personne chez qui le diagnostic de connectivité est avéré.
- ✓ Mener des campagnes de sensibilisation pour informer les populations sur les signes précoces de la maladie
- ✓ Multiplier les rencontres multidisciplinaires
- ✓ Favoriser l'éducation thérapeutique et le soutien psychologique des patients
- ✓ Favoriser le dépistage intra familial des cas (enfants et adultes)

Aux patients

- ✓ Favoriser la création d'association de patients pour réaliser des plaidoyers en vue de :
 - Réduire le coût des analyses paracliniques et les traitements
 - Rendre accessible les biothérapies
 - Encourager la recherche scientifique

Aux autorités sanitaires

- ✓ Faciliter et encourager la présence de médecins rhumatologues et/ou internistes dans les hôpitaux régionaux afin de réduire le délai et l'errance diagnostique.
- ✓ Faciliter l'accessibilité des bilans immunologiques et réduire leurs coûts
- ✓ Faciliter l'accessibilité et la disponibilité des biothérapies

PERSPECTIVES

- ✓ Identifier de nouveaux facteurs génétiques de susceptibilité par les études de liaison ou d'association comme l'approche GWAS, une technique de séquençage à haut débit ou même le « Whole Exome Sequencing » qui consiste en un séquençage complet du génome, et qui expliquerait la totalité de l'héréditabilité
- ✓ Identifier des facteurs épigénétiques qui permettraient une prévention primaire par leur éviction.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH, caeiro F, Mas- sardo L, and Villa AR.** Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases. In 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1138-47. 2
- 2-Alarcon-Segovia D, Perez-Vasquez Me, Villa Ar, Drenkard C, Cabiedes J** Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992 ; 21 : 275-85
- 3-Amoura Z, Piette J. C.** Nouvelles approches thérapeutiques des maladies d'anticorps auto-immunes. *Presse médicale* 2016; 35 : 741-719.
- 4-Bardin T, Richette P, Dieudé P, Lioté H, Orcel P, Lioté F.** Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde. In: **Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E.** *Traité des maladies et syndromes systémiques*, 6ème éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences 2015; pp 434-556.
- 5-Barnes, J. et Mayes, MD .** Épidémiologie de la sclérose systémique. *Current Opinion in Rheumatology* 2012 ; 24 :165-170.
- 6-Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Alexander HC.** A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75:330-337.
- 7-Benveniste O, Eymard B, Herson S.** Myopathies Inflammatoires. In: **Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E.** *Traité des maladies et syndromes systémiques*, 6ème éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences 2015; pp 609-634.
- 8-Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, Sandri M, Boyer O, van Engelen BGM.** Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015;129:611-24.

9-Bernard C, Nathalie R. Que nous ont apporté les premières années d'études d'une cohorte de polyarthrites rhumatoïdes débutantes: la cohorte ESPOIR ? Rev Rhum 2014; 6 :455-459.

10-Bernard Combea, Joëlle Benessianob , Francis Berenbaumc , Alain Cantagrelc , Jean-Pierre Daurèsa . La cohorte Espoir :Un suivi de dix ans des arthrites débutantes en France. Méthodologie et caractéristiques initiales des 813 patients inclus. Rev Rhum 2007 ; 74 :838-844

11-Boissel N, Ranque B. Pathologies auto-immunes: aspects épidémiologiques, diagnostic et principe de traitement. www.lacoferencehippocrate.com (11/10/2019).

12-Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. Nat Genet 2004; 36:337-8.

13-Bouatba, L., Bachir, H., Ammour, W., Maamar, M., Harmouche, H., Adnaoui, M., & Tazi Mezalek, Z. Lupus érythémateux systémique au Maroc : étude analytique monocentrique de 440 patients. Rev Méd Inter 2014 ; 35 : A142–A143.

14-Bussone G, Hachulla E, Sibilia J, Michel M, Godeau B, Guillemin I, et Mounthon L. Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. Presse Med 2009; 38: 808-823.

15-Buxeraud J et al. Les médicaments de la douleur: les antalgiques de palier III .Actu pharmaceutiques 2013 ; 527: 31-34

16-Caramashi P, Bambara LM, Pieropan S., Tinazzi I, Volpe A, Biasi D. Anti TNF, auto-immunité et maladies auto-immunes. Rev Rhum 2009; 76: 616-625

17-Cervera R, Serrano R , Pons-Estel G J, Ceberio-Hualde L,Oui Shoenfeld,E de Ramon,V Buonaiuto, S Jacobsen,M M Zeher . Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients .Ann Rheum. 2015; 74 : 1011 -1018

- 18-Cirstéa D. , F. Guillemin , J.-M. Virion , J.-D. de Korwin .** Nouvelles données sur la prévalence de la sclérodermie systémique en France . Rev Méd Int 2009;30 :S36-S76
- 19-Constantin A.** Régulation génétique de la production des auto-anticorps au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Mono 2010; 77: 293-299.
- 20-DeBlécourt JJ, Polman A, Blécourt-Meindresma T.** Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1961; 20: 215-223.
- 21-De Jaeger, C.** Gènes, génétique, polymorphisme génétique, épigénétique et physiologie. Médecine & Longévité, 2010 ;2 :, 109-111
- 22-Devulder B, Harton PY, Gosset D, Lacroix G.** Immunosuppresseurs. In: Abrégés de médecine interne, Paris, Edition Maisson 1986; 296-302.
- 23-Diallo S, Diallo R, Niasse M, Diaw CAB, Diouf C, Pouye A.** Formes familiales de polyarthrite rhumatoïde: étude de 17 familles multiplex au Sénégal. Rhumatologie Africaine Francophone 2017; 1: 40-48.
- 24-Diallo S, Moustapha Niasse, Rama Diallo, Ahmadou Bamba Diaw, Coumba Diouf, Maham Salissou Garba, Silly Toure, Fatou Samba Ndiaye, Souhaïbou Ndongo, Abdoulaye Pouye.** Formes familiales du syndrome de Gougerot Sjogren : étude de 22 familles multiplex. Rev Mar Rhum 2017; 39: 50-55.
- 25-Diallo S, Ndongo S, Pouye A, et al.** Maladies auto-immunes familiales: étude d'une famille multiplex sénégalaise. Rev Rhum 2009; 76:1048-1211,
- 26-Dieude P, Dawidowicz K.** Déterminisme des pathologies auto-immunes: facteurs génétiques et environnementaux. Rev Rhum Mono 2010; 77:283-287
- 27-Dieude P.** Rhumatismes: environnement et génétique. Rev Rhum 2009; 76: 937-943.
- 28-Dieude P.** Génétique des maladies systémiques. Rev Rhum 2007; 74: 794-799.
- 29-Dieude P.** Génétique des maladies systémiques. Rev Rhum 2007; 74: 794-799.

- 30-Dieude P, Garnier S, Michou L, Petit-Teixeira E, Glikmans E, et Pierlot C, .** Rheumatoid arthritis seropositive for the rheumatoid factor is linked to the protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22-620W allele. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1200-1207.
- 31-Dieynaba Sala Tamara KANE,** Formes familiales de connectivites: étude de 50 familles multiplexes SENGALAISES .Thèse. Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2019 ; N° 42
- 32-Diouf M.** Sénégal, les ethnies et la nation, L'harmattan, 1994, op. cit, p. 26-28.
- 33-Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammoud E, Mougenot JF, et al.** CTLA-4 gene polymorphism is associated with pre- disposition to coeliac disease. *Gut* 1998; 43:187-9.
- 34-Dollfus H., Pelletier V.** Génétique et œil. EMC, 2008 ; 21-001-A-10
- 35-Eliaou JF.** Région HLA et pathologies ostéoarticulaires. Encyclopédie Médecine Chirurgie 2002; 10 : 59.
- 36-El Moussaoui Diae.** L'auto-immunité et la sclérose en plaques.Thèse Pharmacie. Université Mohammed V, Rabat 2004 ; N°32.
- 37-Ember I, Kiss I.** Effets in vivo du cyclophosphamide sur l'expression des gènes oncogènes et suppresseurs dans une étude de «suivi». *Anticancer Res.* 1997; 17 : 3593-3597
- 38-Feingold J, Maladies Vasseur F.** Les maladies génétiques complexes. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale 2010-2011 ; Support Cours
- 39-Firmin N, Lamy PJ, Romieu G, Jacot W.** Vitamine D et cancer du sein : physiopathologie, implications biologiques et cliniques. *Bull Cancer* 2014; 101: 266-82
- 40-Foster H, Stephenson A, Walker D, Cavanagh G, Griffiths I.** Linkage studies of HLA and primary Sjögren's syndrome in multicase families. *Arthritis Rheum.* 1993; 36 :473-84.

41-Gaudy-Marqueste, C. Autres immunosuppresseurs : azathioprine (Imurel®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), cyclophosphamide (Endoxan®). Annal Derm Véné, 2007 ; 134: 949-956.

42-Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2019 ; 4:276-281

42-Ging SB, Perret J.L, Cissokho B. Polychondrite Atrophiante associée à un adénocarcinome rectal et une fibromatose musculo-aponévrotique chez une africaine. Rev Méd Inter 2001 ; 22 : 891-899.

44-Glinda S. Cooper, Berrit C. Stroehla. The epidemiologie of autoimmune diseases. Atoimmunity Reviews 2003 ; 2 : 119-125.

45-Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Immunoglobulines structure et fonctions. Immunology. Paris, édition Dunod 2001 ; 83 :113.

46-Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Vue d'ensemble sur le système immunitaire. Immunology. Paris, édition Dunod 2001 ; 215 :237.

47-Graham RR, Carl D Langefeld ,Patrick M Gaffney ,Quartier A Ortmann ,Scott A Selby ,Emily C Baechler ,Katherine B Shark ,Theresa C Ockenden ,Kristine E Rohlf ,Kathleen L Moser ,William M Brown ,Sherine E Gabriel ,Ronald P Messner ,Richard un roi ,Pavel Horak ,James T aîné ,Philippe E Stuart ,Steven S Rich etTimothy W Behrens. Genetic linkage and transmission disequilibrium of marker haplotypes at chromosome 1q41 in human systemic lupus erythema- tosus. Arthritis Res 2001;3:299-305.

48-Gregersen PK, Behrens TW. Genetics of autoimmune diseases disorders of immune homeostasis. Nat Rev Genet 2006;7:917-28.

49-Grennan DM, Sanders PA, Thomson W, Dyer PA. Rheumatoid arthritis: inheritance and association with other autoimmune diseases. Dis Markers 1986;4:157-62.

50-Guillemain F, ,Un Saraux ,P Guggenbuhl ,CH Roux ,P Fardellone ,E Le Bihan ,Un Cantagrel ,Je Chary-Valckenaere ,L Euller-Ziegler ,RM Flipo ,R Juvin ,JM Behier ,B Fautrel ,C Masson ,J Coste .Prevalence of rheumatoid arthritis in France. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : 1427 -1430.

51-Guillevin L, Terrier B. Polychondrite chronique Atrophiante. In : Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E. Traité des maladies et syndromes systémiques, 6ème éd. Paris, Lavoisier Médecine/Sciences 2015, pp 635-640

52-Hayem G. Connectivites Mixtes. In : **Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E.** Traité des maladies et syndromes systémiques, 6ème éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences 2015 ; pp 591-608

53-Iba-Ba J, Abo E.A, Nseng N.I. Perception du lupus par les familles de patients lupiques au Gabon. Deuxième congrès de la SAMI (Société Africaine de Médecine Interne), Dakar 2015:p 102.

54-Jacq L., V.H. Teixeira , S. Gantier , L. Michou , P. Dieudé , D. Rocha , C. Pierlot, H. Mbarek , E. Petit-Teixeira F. Cornélis. Génétique des maladies complexes Médecine/Science 2000 ;1 :125-131

55-Jawaheer D, Lum RF, Amos CI Clustering of disease features within 512 multicase rheumatoid arthritis families. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 736 -741.

56-Jeandel P, Roux H. Epidémiologie des affections rhumatologiques en Afrique subsaharienne. Rev Méd Inter 2002; 2:17

57-Johanna Sigaux, Luca Semerano, Marie-Christophe Boissier. Les, rhumatismes inflammatoires et auto-immunité. Revue du rhumatisme 2018 ; 85 : 19-24.

58-Kaddour N. , M. Frigui, S. Marzouk, M. Snoussi, I. Ayadi, Y. Ben Salah, A. Ouled Moktar, D. Hsairi, Z. Bahloul. Lupus familial: étude de sept familles .Rev Méd Inter 2008 ; 29 : S84

59-Kahn MF, Meyer O. Lupus érythémateux systémique. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O et al. Maladies et syndromes systémiques, 4éme éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences, 2000, pp 131-432

60-Ka MM, S. DIALLO, A. KANE, B. WADE, M. MBENGUE, B. DIOUF, A. DIALLO, T.M. DIOP. Lupus érythémateux au Sénégal. Med Afr Noire 1998 ; 45.

61-Kevin Macé , Emmanuel Giudice , Reynald Gillet . La synthèse des protéines par le ribosome Un chemin semé d'embûches. Médecine/Sciences. 2015 ; 31 : 282-90

62-Kwoh CK, , Colleen Venglish , Audrey H. Lynn , Deborah M. Whitley , Elizabeth Young , Aravinda Chakravarti . Age, sex, and the familial risk of rheumatoid arthritis. Am J of Epidemiology 1996 ; 144 : 15 - 24.

63-Kyogoku C, Ward A.,Ortmann Annette Lee ,ScottSelby Victoria E.H.Carlton, MonicaChang, PaulaRamos, Emily C.Baechler,Franak M.Batliwalla,JillNovitzke ,AdrienneH. Williams,ClarenceGillett, PeterRodine, Robert R. ,Graham, Kristin, G. Ardlie, Patrick M.Gaffney ,Kathy L.Moser,MichellePetri,Timothy W.Behrens. Genetic Association of the R620W Polymorphism of Protein Tyro- sine Phosphatase PTPN22 with Human SLE. Am J Hum Genet 2004;75: 504-7.

64-Lacour PJ. Peau. Soleil et medecine interne. Rev Med Inter 1995 ;16 :342-343

65-Lamoril J, N.Ameziane, J.C.Deybachc, P.Bouizegarènec, M.Bogard. Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2008 ; 23 : 331 -352.

66-Lawrence JS. Rheumatoid arthritis: nature or nurture ? Ann Rheum Dis 1970; 29: 357-379.

67-Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N. Lupus érythémateux systémique. In : Guillevin L. Livre de l'interne, 2éme éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences, 2014, pp 179-206.

68-Leroy-Terquem E. Les nouvelles technologies de biologie moléculaire en diagnostic. Option Bio. 2009;412: 9

69-LibiouLLe C. , Bours V. La contribution des modèles murins à la comprehension des maladies immunitaires Rev Med Liège 2012; 67 : 5-6 : 220-225 .

70-Lin JP, Joseph M. Cash, Sharon Z. Doyle, Sandra Peden, Keith Kanik, Chris I. Amos, S. J. Bale , Ronald L. Wilder. Familial clustering of rheumatoid arthritis with other autoimmune diseases. Hum Genet. 1998;103:475-82.

71-Lynn AH, , CK Kwoh , CM Venglish , CE Aston et A Chakravarti .Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. Am J Human Genet 1995 ; 57 : 150 -159.

72-Lynn B. Jorde John C. Carey Michael J. Bamshad Raymond L. White. Génétique médicale. 2004 ; 12 : 291-305.

73-Mahr A. Classification et épidémiologie des vascularites. In : Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E. Traité des maladies et syndromes systémiques, 6ème éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences 2015 ; pp 643-656

74-Makni H, Makni-Krichene, S Abid, M ; Jouida, J. Jarraya, A ; Charreire J. Ayadi H. Prédisposition aux maladies autoimmunes thyroïdiennes. Presse Méd 1997;26:1181-5.

75-Mariette X. Syndrome de Gougerot Sjogren. In : Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E. Traité des maladies et syndromes systémiques, 6ème Edition Paris, Lavoisier Médecine-Sciences, 2015; pp 557-590.

76-Martel C, Jauberteau M-O, Vidal E, Fauchais A-L. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Rev Méd Inter 2014;35:524- 530.

77-Masi AT, Mask Jose A. Maldonado-Cocco, Stanley B. Kaplan,Seth L. Feigenbaum, and Robert W. Chandler. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. Semin Arthritis Rheum 1976;5:299-2615.

78-Mavragani C-P, Moutsopoulos H-M. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. Autoimmunity Reviews 2010; 9: A305-A310.

79-McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med 2006;3:e297.

80-Meyer O, Arnaud L, Piette JC, Amora Z. Syndrome des Antiphospholipides (hors grossesse). In : **Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E.** Traité des maladies et syndromes systémiques, 6ème éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences, 2015 ; pp 365-395.

81-Meyer O. Anticorps antinucléaires. In: Godeau P, Herson S, Piette JC. Traité de médecine, 3ème éd. Paris, Flammarion Médecine-sciences, 1996, pp 107-113.

82-Meyer O. Lupus érythémateux systémique. In : **Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E.** Traité des maladies et syndromes systémiques, 6ème éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences 2015 ; pp 210-364.

83-Meyer O. Nouveautés dans le syndrome des anti-phospholipides. CHU Bichat 75018 Paris Université D. Diderot Paris VII 2014 ; p1-55

84-Miceli-Richard C. Epigénétique et lupus. Rev Rhum. 2014 ; 81 : 381-384.

85-Michel Bornens. Mitose : entrée, sortie et issues de secours. Médecine /Science 2003 ; 3 :259-261

86-Michel M, Arfi S, Françès C. Etude des formes familiales de lupus : analyse de 125 familles multiplex. Rev Méd Inter 2000; 21 :S4.

87-Michou L , Anne-Christine Rat , Sandra Lasbleiz , Thomas Bardin et François Cornélis. Prevalence and distribution of autoimmune diseases in 368 rheumatoid arthritis families. Journal Rheumatology 2008 ; 35 : 790 - 6.

88-Mijiyawa, M., Amanga, K., Oniankitan, O., Pitché, P., et Tchangai-Walla, K. Les connectivités en consultation hospitalière à Lomé (Togo). Rev Méd Inter. 1999 ;20 :13-17.

89-Miossec P. Pathologies auto-immunes aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. Unité d'immunologie clinique, Hopital Edouart-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03.

90-Mody GM, Hill JC, Meyers OL. Keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 1988 ; 7:237-41.

91-Moreira Almeida, MDST, Bértolo, MB, Da Silva, BB, De Deus Filho, A., Almeida, MM, Veras, FFH Et Mendes, LC. Étude épidémiologique de patients atteints de maladies du tissu conjonctif au Brésil. Médecin tropical, 2005 ; 35 : 206-209.

92-Morel . L. Yui, M.E. , Wakeland E.K. La contribution des modèles murins à la compréhension des maladies immunitaires Annales de l'institut pasteur 1998 ; 9 :351-359

93-Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC- Rhumatologie Orthopédie, Paris 2004, 218 - 230

94-Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. Autoimmunity. Reviews 2012; 11: A386-A392.

95-Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology, Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2007; 21:1011-1023.

96-Mouthon, L. Épidémiologie, classification des connectivites. JMV-Journal de Médecine Vasculaire 2018 ; 43 : 74.

97-Mouthon L, Allanore Y, Cabane J, Hachulla E. Sclérodermie systémique. In : Guillemin L, Meyer O, Sibilia J, Hachulla E. Traité des maladies et syndromes systémiques, 6ème éd. Paris, Lavoisier Médecine-Sciences. 2015, pp 490-543

98-Mouthon L. Immunoglobulines intraveineuses: indications actuelles et perspectives. Presse Med. 2006; 35: 714-719.

99-Ndongo S. Sclérodermie systémique. In : Syndromes généraux et systémiques, Vol 2. Dakar, avitech, 2013 ; p 57-73

100-Ndongo S. Syndrome de SHARP. In : Syndromes généraux et systémiques, Vol 1. Dakar, Avitech, 2012 ; pp 79-87.

101-Okada Y, Diogo D, Greenberg JD . Integration of sequence data from a consanguineous family with genetic data an outbred population identifies PLB1 as a candidate rheumatoid arthritis risk gene. Plos One 2014 ; 9 : 10pp.

102-Ouedraogo DD, Korsaga-Some N, Zabsonne Tiendrebe ogo J, Tieno H, Kabore H, Niamba P, Drabo J. Les connectivites en pratique hospitaliere a` Ouagadougou (Burkina Faso). Med Sante Trop 2014 ; 24 : 271-274.

103-Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman. Pharmacologie intégrée. Edition De Boeck Université, Paris 1999: 326-327

104-Paola de Pablo, Iain L. C. Chapple, Christopher D. Buckley and Thomas Dietrich. Periodontitis in systemic rheumatic diseases 2009 ;5 : 218-224

105-Paul C. H. Garat .Ciclosporine .Annales de Dermatologie et de Vénéréologie .2011 ; 12 :836-838

106-Perdriger A. Existe-t-il encore une place pour les gènes HLA-DQ et DP dans la polyarthrite rhumatoïde ? Rev Rhum. 2001; 68 : 16 -24.

107-Pierre-Alain V .Rhumatologie Une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'inflammation chronique en rhumatologie: les inhibiteurs des Janus kinases Revue Médicale Suisse. 2014 ; 10 : 187-91

108-Quint, L. Anticorps monoclonal anti-CD20 et traitement des maladies auto-immunes. Rev Méd Inter. 2004 ;25 : 752-754.

109-Ranque B, Mounthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. Autoimmunity Reviews 2010; 9: A311-A318.

110-Sultan A, Dupuy AM, Galtier F, Piot C, Cristol JP, Avignon A. Ostéoprotégérine: un nouvel acteur dans la pathologie vasculaire du patient diabétique? Médecine des maladies métaboliques.2009; 3:255-60.

111-Robert J. Polymorphisme génétique. Bulletin Cancer . 2010 ; 97 :11.

112-Roux H. Polyarthrite rhumatoïde en Afrique subsaharienne. Rev Rhum. 2002 ; 69 : 797-800

113-Saint-Marcoux B, De Bandt M. Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de classification, lymphomes, traitements. Rev Rhum. 2007 ;74 :737- 44

114-Saraux A. Epidemiologie de la polyarthrite rhumatoide. La lettre du rhumatologue, 2000 ; 253 : 18-21.

115-Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiologie of autoimmune diseases. Nature Reviews Rheumatology 2010 ; 6 : 468-476.

116-Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations:2004. Tissue Antigens 2004; 64:631-49.

117-Sibilia Jean.Tumor necrosis factor : une cible thérapeutique EMC. 2002 ;14-013-A-40

118-Talal N, Bunim JJ. The developpement of malignant lymphoma the course of Sjögren's Syndrome. Ann J Med. 1964 ; 36 : 529-40

119-Tcheugoue Tchouassie CT. Etat parodontal et syndrome de Gougerot Sjögren : à propos d'une étude cas-témoin portant sur 206 patients au service de médecine interne de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar [Thèse]. Dakar : Université Cheikh Anta Diop 2007 ;N°6

120-Terrier B., L. Mouthon Les auto-anticorps en pratique clinique Rev Mal Resp. 2006 ;6 :743-745

121-Thomas, C. et Audrain, M. Exploration des déficits immunitaires primitifs. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2019 ; 32 : 117-127.

122-Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, affections rhumatologiques en Afrique subsaharienne. Revue Méd Inter 2002 ; 69 : 779-783.

- 123-Toumi, S., Ghnaya, H., Braham, A., Harrabi, I., & Laouani-Kechrid, C.** Les polymyosites et dermatomyosites de l'adulte. Étude multicentrique tunisienne. Rev Méd Inter. 2009 ;30 : 747-753.
- 124-Toussirot E., Roudier J.** Relations physiopathologiques polyarthrite rhumatoïde et virus d'Epstein-Barr : état des lieux. Revue du Rhumatisme 2007; 74 : 814-823.
- 125-Tran T, Steffey A, Caspary H.** Epidemiology of idiopathic inflammatory myopathies in England a database analysis. Ann Rheum Dis. 2012;71:465
- 126-Ungprasert P, Cynthia S. Crowson Vaidehi R. Chowdhary Floranne C. Ernste Kevin G. Moder Eric L. Matteson.** Epidemiology of mixed connective tissue disease 1985-2014: a population based study. Arthritis Care Res. 2016; 68 :1843- 8.
- 127-Vasseur F.** Les maladies génétiques complexes. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale 2010-2011 ; Support Cours (Version PGF).
- 128-Vincent D D., Faivre D F., Wémeau J L , Vantyghem M C.** Syndromes d'insulinorésistance extrême génétiquement déterminés. Revue de médecine interne 2005 :43 : 866-873)
- 129-Wendling D, Prati C.** Inhibiteurs des kinases et petites molécules : une nouvelle voie thérapeutique dans les spondyloarthrites axiales. Rev Rhum 2016 ; 83 : 247-249.
- 130-Woodsworth P, Pile KD, Buckley JD et al.** HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet 1992 ; 51:585-914.
- 131-Yamazaki N, Yawata K, Hannya H, Kimura E.** A case of relapsing polychondritis associated with aortic insufficiency. Jpn Heart J 1966;7:188-95.
- 132-Youstra Ibn Yacoub ; Samira Rostom ; Assia Laatiris ; Najia Hajjaj-Hassouni.** Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life. Rheumatol Int 2012 ; 32:2637-2643.
- 133-Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Schölmerich J, Lang B.** Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. J Rheumatol. 1997;24:96-101

134-Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Xiao-Feng Li, Huang CB, Wang GC et al. Primary Sjögren Syndrome in Han Chinese Clinical and Immunological Characteristics of 483 Patients. Medicine. 2015; 94 : 2-8

ANNEXE

Tableau i: Critères ACR/EULAR 2010 de la polyarthrite rhumatoïde

Atteinte articulaire		
1 grosse articulation		0
2-10 grosses articulations		1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)		2
4-10 petites articulations (petites articulations non comptées)		3
Plus de 10 articulations (au moins une petite articulation)		5
Sérologie		
FR négatif et ACPA négatif		0
FR faiblement positif ou ACPA faiblement positif (1 à 3N)		2
FR fortement positifs ou ACPA fortement positifs (plus de 3N)		3
Durée		
Moins de 6 semaines		
Plus de 6 semaines		0
Syndrome inflammatoire		1
CRP normale et VS normale		0
CRP positive et VS accélérée		1
Un score de supérieur à 6 est nécessaire pour classer le patient comme atteint de PR certaine.		

Tableau ii: Critères du groupe de consensus américano-européen (AECG) pour le syndrome de Gougerot-Sjögren.

1) Symptômes oculaires : au moins l'un des 3 critères ci-dessous
- sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois.
- sensation fréquente de sable dans les yeux.
- utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour.
2) Symptômes buccaux : au moins un des 3 critères ci-dessous
- sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois
- à l'âge adulte, épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien
- consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs
3) Signes objectifs d'atteinte oculaires : au moins un des deux tests ci-dessous positifs
- test de Schirmer inférieur à 5mm/5mn
- score de Van Bijsterveld supérieur à 4 (après examen au vert de lissamine)
4) Signes objectifs d'atteinte salivaire : au moins un des trois tests ci-dessous positifs
- scintigraphie salivaire
- scintigraphie parotidienne
- flux salivaire sans stimulation
5) Signes histologiques
- biopsie des glandes salivaires accessoires stade 3 ou 4 selon Chisholm et Masson
6) Auto-anticorps
Présence d'anticorps anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La) : l'un ou l'autre.
<input type="checkbox"/> Le diagnostic de syndrome de Sjogren primitif est porté devant :
La présence de 4 sur 6 items avec présence obligatoire de l'item 5 (histologie) ou l'item 6 (sérologie)
Ou la présence de 3 des 4 items objectifs (items 3 à 6).
<input type="checkbox"/> Le diagnostic de syndrome de Sjogren secondaire est porté devant la présence de l'item 1 ou 2 associé à 2 des items 3, 4, 5.
<input type="checkbox"/> Il existe des critères d'exclusion qui sont les suivants :
Antécédent d'irradiation cervicale
Infection par le VHC ou le VIH
Lymphome préexistant
Sarcoïdose
Réaction du greffon contre l'hôte
Utilisation de médicaments anticholinergiques (après une période dépassant de 4 fois la demi-vie).

Tableau iii: Critères de l'ACR retenus en 1982 et modifiés en 1997 pour la classification de la maladie lupique.

- 1 -Eruption malaire en ailes de papillon
- 2 -Eruption de lupus discoïde
- 3 -Photosensibilité
- 4 -Ulcérations orales ou nasopharyngées
- 5 -Polyarthrite non érosive
- 6 -Pleurésie ou péricardite
- 7 -Atteinte rénale: - protéinurie $> 0.5\text{g}/24\text{h}$ ou - cylindres urinaires
- 8 -Atteinte neurologique - convulsions ou – psychose
- 9 -Anomalies hématologiques: - anémie hémolytique ou - leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$ ou - lymphopénie $< 4500/\text{mm}^3$ ou - thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$
- 10 -Désordre immunologique : -anticoagulant circulant ou anticorps anti-cardiolipine ou anti-DNA natifs ou anti-Sm ou fausse sérologie syphilitique (VDRL+/TPHA-)
- 11 -Anticorps antinucléaires à titre anormal - titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence, ou - technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicaments inducteur de lupus.

Diagnostic positif du Lupus si 4 critères simultanés ou successifs.

Tableau iv: Score pondéré des critères préliminaires du LES.

CRITERES		SCORE	
Cytopénie		1,5	
Érythème	malaire	1,0	
Sérite		0,6	
Alopécie		0,6	
Photosensibilité		0,6	
Protéinurie > 3,5 g/j		1,0	
Cylindres cellulaires		1,5	
Psychose ou convulsions		0,7	
Lupus discoïde		1,5	
Phénomène de Raynaud		0,5	
Fausse sérologie syphilitique		0,3	
Arthrite		0,1	
Ulcérations nasales ou orales		0,1	
Biologie FAN +		0,5	
FAN + Anti-DNA - Anti-Sm -		0,3	
FAN + Anti-DNA + Anti-Sm -		1,3	
FAN + Anti-DNA - Anti-Sm +		1,3	
FAN + Anti-DNA + Anti-Sm +		1,4	
FAN-		1,8	
LES si score > 2 : Sensibilité : 92 % ; Spécificité : 96 %.			

Tableau V: Consensus international sur les critères de classification du SAPL .

CRITERES CLINIQUES

1- Thrombose vasculaire : au moins un épisode thrombotique veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel organe. La thrombose doit être confirmée par des méthodes objectives validées (imagerie ou histologie).

2- Morbidité obstétricale :

- Une ou plusieurs pertes foetales survenant à 10 semaines de grossesse ou au-delà, le foetus étant morphologiquement normal sur les données d'ultrasons ou de l'examen direct du foetus.
- Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34 ème semaine de grossesse suite : à une pré-éclampsie ou une éclampsie sévère ou à une insuffisance placentaire documentée.

- Trois avortements spontanés ou plus survenant avant 10 semaines de grossesse après exclusion de toute cause anatomique ou hormonale maternelle ou chromosomique d'origine parentale.

CRITERES BIOLOGIQUES

1) Présence d'un Lupus anticoagulant à au moins deux déterminations espacées d'au moins 12 semaines.

2) Présence d'anticorps anti-cardiolipine de type IgG ou IgM dans le sérum ou dans le plasma à des titres intermédiaires ou élevés (supérieur à 40 U GPL ou MPL, ou supérieur au 99 ème percentile), à deux occasions au moins espacées de 12 semaines au moins ; utilisant une méthode ELISA standardisée.

3) Présence d'Ac anti-béta2GPI IgG ou IgM dans le sérum ou dans le plasma, à au moins deux occasions espacées de 12 semaines au moins, utilisant une méthode ELESA standardisée.

Critères du SAPL remplis si au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique sont présents.

Tableau vi: critères de classification ACR/EULAR 2013 pour la sclérodermie systémique.

Domaines	Critères	Valeurs
Epaississement cutané des doigts	Doigts boudinés	2
Lésions pulpaires	Tous les doigts dépassant les MCP	4
	Ulcère digital pulinaire	2
	Cicatrices	3
Télangiectasies		2
Anomalies à la capillaroscopie	HTAP PID	2
Atteinte pulmonaire		2
Phénomène de Raynaud		3
Auto-anticorps spécifique de la ScS	Anti-centromères	3
	Anti-DNA topo isomérase	3
	Anti-RNA polymérase III	3
Sclérodermie systémique si score ≥ 9 .		
<i>Sensibilité diagnostique de 91 %, spécificité de 92 %</i>		

Tableau vii: Critères d'Alarcon Segovia pour le syndrome de Sharp.

Critère sérologique
Anticorps anti-RNP 1/6000
B. Critères cliniques
1-Mains gonflées
2-Synovite
3-Myosite prouvée (biologiquement ou histologiquement)
4-Raynaud
5-Acrosclérose avec ou sans sclérodermie proximale
Syndrome de Sharp si :
- critère sérologique obligatoire
- et au moins 3 critères cliniques (mais si 1, 4 et 5 sont présents, un des deux critères restants [2 ou 3] doit être présent).

Tableau viii: Critères de Kahn pour le syndrome de Sharp

Critère sérologique :
Présence de titres élevés d'anticorps anti-RNP correspondant à des Ac anti-nucléaires d'aspect mouchetée 1/2000
Critères cliniques :
1-Phénomène de Raynaud
2-Synovite
3-Myosite
4-Doigts gonflés
Sharp si critère sérologique et phénomène de Raynaud et au moins 2 des trois signes restants.

Tableau ix: Critères diagnostic de la dermatomyosite selon Hoogendojk et al. et Trojanov et al.

Clinique
Début subaigu ou insidieux, patients de tout âge
Déficit proximal et symétrique
Signes cutanés
Examens complémentaires
Elévation des CPK
EMG : syndrome myogène
IRM : inflammation en STIR
Auto-anticorps spécifiques : anti-Mi-2
Critères anatomopathologiques
Infiltrat inflammatoire endomysial
Atrophie périfasciculaire
Dépôts de C5b9 dans les capillaires
Diagnostic
DM certaine si tous les critères cliniques et histologiques sont présents
DM probable si tous les critères cliniques sont présents et l'atrophie perifasciculaire histologiquement
DM possible si le déficit musculaire ou les signes cutanés est absent, mais les autres critères de laboratoire présents avec au moins une atrophie perifasciculaire ou le dépôt de C5b9 dans les capillaires.

Tableau x: Critères diagnostic de La Polymyosite selon Hoogendijk et al. et Trojanov et al.

Clinique
Début insidieux, patient de plus de 18 ans
Déficit proximal et symétrique
Absence de signes cutanés
Examens complémentaires
Elévation des CPK
EMG : syndrome myogène
IRM : inflammation en STIR
Critères anatomopathologiques
Infiltrat inflammatoire endomysial
Infiltrat inflammatoire péri nécrotique
Fibres envahies
Expression diffuse de HLA de classe I
Diagnostic :
PM certaine si tous les critères cliniques et histologiques sont présents
PM probable si tous les critères cliniques ainsi que les critères de laboratoire sont présents avec au moins l'expression diffuse de HLA de classe I histologiquement.

Tableau xi: Critères diagnostic des myosites à inclusion selon Griggs et al.

Clinique
Début insidieux, patient de plus de 30 ans (50 ans en pratique)
Déficit proximal et distal, asymétrique avec au moins l'une des atteintes suivantes : fléchisseurs des doigts, quadriceps, fléchisseurs des poignets
Examens complémentaires
Elévation des CPK (12N)
EMG : syndrome myogène
Critères anatomopathologiques
Infiltrat inflammatoire endomysial et péri nécrotique
Fibres envahies
Présence de vacuoles bordées contenant des dépôts amyloïdes et/ou tubulofilaments de 15-18 nm en microscopie électronique.
Diagnostic
MI si tous les critères histologiques sont présents, l'analyse histologique est suffisante pour affirmer le diagnostic
MI possible si tous les critères cliniques sont présents et au moins l'infiltrat inflammatoire histologiquement

Tableau xii: Critères diagnostic de la Polychondrite chronique Atrophiante selon McAdam et al.

Chondrite récurrente des deux oreilles
Chondrites du cartilage nasal
Chondrites des voies aériennes supérieures
Polyarthrite non érosive
Inflammation oculaire : sclérite, épisclérite, kératite, conjonctivite, uvéite
Atteinte cochléaire ou vestibulaire : surdité, vertiges, acouphènes
Biopsie du cartilage montrant une lésion histologique évocatrice
Trois des 6 critères cliniques sont nécessaires au diagnostic. La biopsie n'est pas indispensable.

Tableau xiii: Critères diagnostic des connectivites indifférenciées proposés par Danieli.

CRITERES CLINIQUES	CRITERES SEROLOGIQUES
-myosite	-anticorps anti-nucléaires :
-arthralgies ou arthrites	Anti-DNA natifs
-phénomène de Raynaud	Anti-ECT
-phlébite superficielle ou profonde récurrente	-Facteurs rhumatoïdes
-sérite	-ANCA
-myocardite ou endocardite	-Ac anti-cardiolipine
-érosions ou aphtes à la cavité buccale	-Anticoagulant circulant
-érythème en ailes de papillon, ou lupus	-VDRL faussement positif
discoïde, ou rash héliotrope	
-photosensibilité	
-scléroderactylie	
-purpura superficiel palpable	
-érythème noueux	
-téléangiectasies	
-calcifications sous cutanées	
-alopecie	
-livedo réticulaire	
-xérostomie	
-xérophtalmie	
-hypertrophie parotidienne récurrente	
-troubles de la motilité oesophagienne	
-mono névrite	
-psychose ou épilepsie	
-accident ischémique cérébral	
-pneumopathie interstitielle	
-anémie ou leucopénie ou lymphopénie ou	
thrombopénie	
-avortements à répétitions	
DIAGNOSTIC :	
<input type="checkbox"/> Critères nécessaires :	
2 Critères cliniques OU	
1 Critère clinique + 1 critère sérologique	
Présents depuis au moins 24 mois	
<input type="checkbox"/> Critères d'exclusion :	
Présence d'un nombre suffisant de signes pour porter le diagnostic de PR, LES, ScS, SS,	
MII, Sharp, SAPL, Vascularite, SpA, cryoglobulinémie mixte, maladie de Behcet.	

Formes familiales des connectivites : fiche de recueil de données

I. Description des cas Index :

IDENTIFICATION :

1- Données démographiques :

Prénom : Nom :

Sexe : Masculin Féminin

Age.....

Race : noire autre

Ethnie :

Situation matrimoniale : Marié (e) Divorcé(e) Célibataire Veuf (ve)

Consanguinité conjoint : OUI NON

Consanguinité parent : OUI NON

Profession :

Niveau socio-économique : NP Bas Moyen Elevé

Origine géographique :

-Sénégal :

Dakar Thies Kaolack Diourbel Kolda Louga

Tamba Ziguinchor Kaffrine Matam Fatick Kédougou

Podor Saint Louis Sédiou

-Hors du Sénégal :

Guinée Mauritanie Gambie Mali Cameroun NP

2- Données phénotypiques :

- Nature de la connectivité :

Connectivité isolée en apparence

Syndrome de chevauchement

Syndrome Auto-immun multiple

- Type de connectivite :

- PR récente PR ancienne PR séquellaire
- SGS Primitif SGS Secondaire
- PM DM MI
- ScS Limitée ScS Diffuse
- LES aigu LES subaigu Lupus chronique
- AJI forme polyarticulaire avec FR positif Strauss Polyangéite microscopique
- Syndrome de Sharp Polychondrite Atrophante

- Vascularite à ANCA :

- Maladie de Wegener Syndrome de Churg Polyangéite microscopique
- ANCA positifs aucune

-MAI spécifique d'organe :

Vitiligo pemphigus vulgaire pemphigoide bulleuse Maladie de Basedow Maladie de Hashimoto maladie de Biermer maladie coeliaque hépatites auto-immunes cirrhose biliaire primitive Cholangite Sclérosante Primitive DID Maladie d'Addison, SEP myasthénie Syndrome de GOODPASTURE Anémies Hémolytiques auto-immunes aucune

- Comorbidités :

- aucune
- tuberculose VHB VHC
- asthme sinusite angines eczéma urticaire conjonctive allergique
- obésité HTA DNID dyslipidémie hyper uricémie athérosclérose
- syndrome métabolique
- goutte Rhumatisme Apatitique CCA SpA maladie de STILL
- Maladie Arthrosique Ostéoporose Maladie de Forestier
- Adénocarcinomes Lymphomes malins Hodgkiens LMNH
- Gammapathies monoclonales

- Mode de début :

- Insidieux progressif brutal NP

- Début apparent :

- Enfance (avant 16ans) Age adulte Après 60 ans NP

- Délai diagnostic :

moins de 2mois 2 à 6mois 6 mois à 1an 1 à 3ans 3 à 5ans plus de 5ans

- Caractéristiques de l'atteinte articulaire :

-NAD:

-NAG:

-EVA:

-EN:

-Type d'atteinte : Mono arthrite Oligo arthrite Polyarthrite

- Déformations Ankylose Atteinte axiale Signes Abarticulaires

- Atteintes extra-articulaires :

Cutanéo -muqueuses : Aucune

- Erythème malaire en aile de papillon érythème violacé des paupières

- Erythème Corps érythème Cuir chevelu

- Ulcération Buccale ulcération Nasopharyngée

- Lupus discoïde

- Photosensibilité

- syndrome sec oculaire syndrome sec buccal syndrome sec génital

- Alopécies de traction

- Vitiligo

- Sécheresse cutanée

- Doigts boudinés

- Sclérodermie Palmaire Sclérodermie Plantaire

- Sclérose cutanée diffuse

- Chondrites pavillon de l'oreille chondrites nasales chondrites laryngées/trachéales/bronchiques chondrites costales
- OEdème facial et du décoté
- Papules de Gottron
- Hyperhémie péri unguéale
- purpura vasculaire
- livedo
- nodules sous cutanés
- urticaire

Génito-urinaires : Urétrite Prostatite Vulvovaginite Cervicite aucune

Musculaires : Myalgies signe du foulard signe du tabouret Fibromyalgie

- Force Musculaire1/5 Force Musculaire2/5 Force Musculaire3/5 Force Musculaire4/5 Force Musculaire5/5 Aucune

Oculaires :

- uvéite kératite kérato-conjonctivite conjonctivite sclérite épisclérite
- vascularite rétinienne névrite optique pseudotumeur inflammatoire orbitaire

- Aucune

ORL :

- sinusite rhinite otite aucune

Pleuro pulmonaires :

- Douleurs thoraciques Toux chronique dyspnée hémoptysie asthme
- Syndrome bronchique Pleurésie syndrome restrictif Syndrome constructif

- Aucune

Cardio-vasculaires :

- Douleurs thoraciques Dyspnée Insuffisance cardiaque HTA
- Péricardite myocardite Valvulopathie syndrome de Raynaud aucune

Neurologiques :

- Neuropathie périphérique Mono névrite Syndrome canalaire

Céphalées Convulsion Psychose Atteinte cérébrale Compression médullaire aucune

Digestives : Douleurs abdominales Diarrhées Constipations

Dyspepsie Hémorroïdes Hémorragies digestives Colopathie fonctionnelle aucune

Rénales : hématurie protéinurie insuffisance rénale aucune

- **Syndrome inflammatoire biologique** : VS accélérée CRP positive

hyper fibrinémie hypo protidémie hyper alpha1 globulinémie hyper alpha2 globulinémie hyper gamma globulinémie anémie microcytaire arégénérative hyper plaquettose polynucléose neutrophile

- **Autoanticorps** :

Non spécifiques d'organe : Ac anti-DNA natifs Ac anti-histones Ac anti-nucléaires positifs

Ac anti-nucléaires FI homogène

Ac anti-nucléaires FI moucheté

Ac anti-Sm Ac anti-nucléosome Ac anti-SSA/Ro Ac anti-SSB/La

Ac anti-Scl70 Ac anti-centromère Ac anti-RNP Ac anti-Jo1

Facteur rhumatoïde

Ac anti-CCP

Ac anti-phospholipides

ANCA

Spécifiques d'organe :

Aucun Ac anti-muscle lisse

Ac anti-Membrane basale glomérulaire Ac anti- Membrane basale épidémique

Ac anti-Substance intercellulaire Ac anti-hématies (Coombs)

Ac anti-Mitochondries de type 2 Ac anti-Endomysium

Ac anti-Cellules Pariétales Gastriques Ac anti-Facteurs intrinsèques

Ac anti-Liver Kidney Microsome de type 1

- Ac anti-Transglutaminase Ac anti-Thyroglobuline
- Ac anti-Thyropéroxydase Ac anti-Récepteurs de la TSH
- Ac anti-Ilots de Langherans Ac anti-Myelin Associated Glycoprotein Ac anti-21-Hydroxylase Ac anti-Recepteur de l'acétylcholine
- Ac anti-Glutamic acid Décarboxylase ANCA atypiques

- Histologie

- BGSA : stade I stade II stade III stade IV
- Biopsie Musculaire : normale myosite à infiltrats lymphocytaires
- Biopsie de cartilage : chondrite lympho-plasmocytaire et macrophagique
- Biopsie des voies respiratoires/peau, muscle, nerf :

 - vascularite nécrosante granulomateuse nécrose fibrinoïde et infiltrats éosinophiles nécrose fibrinoïde avec infiltrats polymorphes sans granulome

- Imagerie :

- Rx mains/ poignets : normale déminéralisation pincement érosions géodes condensation fusion déformation
- Rx pieds/ chevilles : normale déminéralisation pincement érosions géodes condensation fusion déformation
- Rx poumons :

 - Normale Bronchopathie Fibrose cardiomégalie
 - Pleurésie Cardiomégalie Pneumopathie interstitielle adénopathies
 - Infiltrats Nodules pulmonaires Hémorragies intra alvéolaires

- FOGD : normale atonie du bas oesophage oesophagite

- Examens fonctionnels :

- ECG : normal cardiomyopathie troubles du rythme
- EMG : normal tracé myogène

I.4 Données Thérapeutiques :

-Traitement symptomatique:

- antalgiques : paracétamol AINS corticostéroïdes synoviorthèse
- Chirurgical : synovectomie arthroplastie arthrodèse

Paramédical : kinésithérapie attelles ergothérapie

-Traitement de fond:

méthotrexate hydroxychloroquine léflunomide sulfasalazine
 cyclophosphamide

anti-TNFalpha anti-IL1-RA anti-CD20 anti-IL6-R

-Adjuvants: acide folique calcium+ vitamine D3

I.5 Données Evolutives :

Evolution : Rémission Complète Rémission Incomplète Complications
 Décès Perte de vue

Type complication:....

I.6 Retentissement :

-Steinbroker fonctionnel : stade1 stade2 stade3 stade4

-DAS28 :

-HAQ :

- LEE :

-ESSDAI : /135

-ESSPRI : /30

-SLEDAI : /29

-RODNAN :

-SF36 SRP : /100

-SF36 SRC : /100

-NHP mobilité :

-NHP isolation sociale :

NHP douleur :

NHP réactions émotionnelles

NHP énergie :

NHP sommeil :

I.7 Phénotype conjoint(e) :

-phénotype : asymptomatique connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

-Type d'atteinte :

-Type Comorbidité:.....

-cause dc :

II. DESCRIPTION DES FAMILLES :

II.1 Données Générales :

Nombre total de membres.....

Nombre de générations étudiées.....

Taux de consanguinité.....

Existence de jumeaux : non vrais jumeaux concordants vrais jumeaux non concordants faux jumeaux concordants faux jumeaux non concordants

Mode apparent de transmission : mendélien mitochondrial aberration chromosomique multifactoriel

II.2 Description des Connectivites en fonction du degré d'apparenté ;

PREMIER DEGRE D'APPARENTE :

Nombre de membre 1er degré :

Nombre d'atteints :

Prévalence 1er degré :

PERE : asymptomatique connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Type d'atteinte :

Type comorbidité :

Cause dc :

MERE : asymptomatique connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Type d'atteinte :

Type comorbidité :

Cause dc :

FRATRIE : asymptomatiques connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Type d'atteinte :

Type comorbidité :

Cause dc :

ENFANTS : asymptomatiques connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

DEUXIEME DEGRE D'APPARENTE :

Nombre de membre 2eme degré :

Nombre d'atteints :

Prévalence 2eme degré :

GRANDS PARENTS : asymptomatique connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

PETITS ENFANTS : asymptomatique connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

ONCLES/TANTES : asymptomatiques connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

NEVEUX : asymptomatiques connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

TROISIEME DEGRE D'APPARENTE :

Nombre de membre 3eme degré :

Nombre d'atteints :

Prévalence 3eme degré :

ARRIERES GRANDS PARENTS : asymptomatique connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

ARRIERES PETITS ENFANTS : asymptomatique connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

PETITS NEVEUX : asymptomatiques connectivite du cas index autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

COUSINS GERMAINS : asymptomatiques connectivite du cas index
autre connectivite vascularite à ANCA MAI spécifique d'organe
comorbidité DC NE

Nombre et types d'atteintes :

Nombre et types comorbidités :

Nombre et causes dc :

FORMES FAMILIALES DES CONNECTIVITES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES: à propos de 103 familles multiplexes

RESUME

INTRODUCTION : Les connectivites sont des maladies auto-immunes systémiques d'origine multifactorielle mettant en jeu des facteurs génétiques et environnementaux. L'existence de ces facteurs est à l'origine d'une prédisposition familiale de ces maladies. Le pronostic plutôt péjoratif, et la rareté des études réalisées sur ces dernières justifient cette présente.

PATIENTS ET METHODE : Etude transversale descriptive réalisée de Janvier 2012 à Décembre 2019 dans le service de rhumatologie du CHU Aristide le Dantec, Dakar, Sénégal. Nous avons colligé les observations de familles multiplex de connectivites (PR, SGS, LES, SAPL, MII, ScS, Sharp) répondant aux critères diagnostic en vigueur passant par le dépistage systématique chez les apparentés des cas-index par le biais d'un arbre généalogique.

RESULTATS : **103** familles ont été colligées à partir de **103** cas-index dont **80** femmes et **23** hommes, d'âge moyen de **37,6** ans au moment du diagnostic. Les familles totalisaient **2208** membres, le taux de consanguinité était de **39,42 %**. Au total, **525** connectivites ont été retrouvées dans les familles, soit une prévalence familiale de **23,77%**. Il y avait une décroissance de cette prévalence suivant le degré d'apparenté avec une variabilité du phénotype auto-immun (**29** autres MAI ont été retrouvées dans les familles). Nous avons également retrouvé **341** autres maladies multifactorielles au sein des familles. Une sévérité de l'atteinte était notée chez tous les cas-index avec **2** cas de décès.

CONCLUSION : L'agrégation de connectivites dans nos familles plaide en faveur de l'implication de facteurs génétiques dans leur déterminisme. Le dépistage systématique au sein de ces dernières pourrait en améliorer le pronostic.

Mots-clés : formes familiales, connectivites, auto-immunité, génétique, maladies multifactorielles, Sénégal
