

Connectivités

Introduction / Définition

- Connectives = maladies systémiques = collagénoses = Connective Tissue Diseases (en anglais)
- C'est un groupe de maladies qui ont en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique, du tissu conjonctif, souvent par fabrication d'anticorps dirigés contre leurs propres tissus.
- L'étiologie est en grande partie méconnue mais toutes les connectivites ont en commun un trouble du système immunitaire.
- Les maladies regroupées sous le terme de connectivite sont :
 - Lupus Erythémateux Systémique
 - Connectivite mixte (syndrome de Sharp)
 - Syndrome de Sjögren (ou de Gougerot-Sjögren)
 - Sclérodermie
 - Polymyosite / dermatomyosite
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Vascularites (péri-artérite noueuse, micro-polyangéite, syndromes de Churg-Strauss, Wegener, Goodpasture, purpura rhumatoïde, Horton, Kawasaki, Takayasu).
- L'évolution est chronique et émaillée de poussées inflammatoires. Elle est très variable en fonction de la connectivite et de la diffusion de l'atteinte organique.

Lupus Erythémateux Systémique (LES)

Introduction / Définition

- Le LES est une maladie inflammatoire systémique de cause inconnue, caractérisée par des signes cliniques polymorphes et sur le plan biologique par la production de multiples autoanticorps.
- Le pronostic vital et fonctionnel peut être mis en jeu, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Epidémiologie

- **Sexe** : 9♀ / 1♂.
- **Âge** : pic durant la 3^e décennie.
- **Prévalence** : rare, 15-60 / 100.000

Facteurs favorisants / Pathogénie

- **Génétique** : certains groupes HLA : HLA-A1, B8, DR3 et chez les caucasiens un lien avec DR2 et DR3.
- **Environnementaux** : ultraviolets B, hormones sexuelles, médicaments ou substances exogènes, tabac.
- **Auto-anticorps** : le rôle pathogène direct de certains auto-anticorps a été démontré. Leur rôle supposé est le dépôt ou la formation *in situ* de complexes immuns (lésions rénales++).
- La pathogénie est complexe :
 - Hyperactivité des lymphocytes B → auto-anticorps.
 - Déficit de tolérance des lymphocytes T.
 - Hyperproduction de cytokines IL-1 et IL-10 et IFNα.

Clinique

- **Signes généraux :**
 - **Fièvre :** mais rechercher un foyer infectieux local ou général
 - **Asthénie - Amaigrissement - Anorexie.**
- **Manifestations cutanées :** inaugurales 1 fois sur 4.
 - **Lésions lupiques typiques :** prédominant sur les zones exposées car « photosensibles »
 - **Erythème en « vespertilio » :** nez et pommettes. Maculeux ou maculo-papuleux, rarement prurigineux, pouvant toucher le décolleté et les membres
 - **Lupus discoïde :** dans les formes chroniques. Erythème + squames + atrophie séquellaire (avec alopecie)
 - Erythème des faces d'extension des coudes, des genoux, des muqueuses.
- **Manifestations rhumatologiques :** inaugurales 1 fois sur 2, souvent arthromyalgies, parfois oligo- ou polyarthrite vraie, fébrile, symétrique, aiguë ou subaiguë.
 - **Siège :** MCP, IPP, carpe, genoux, chevilles.
 - Non destructrice, exceptionnellement déformante (Jaccoud).
- **Manifestations rénales :** peut conditionner le pronostic vital, atteinte glomérulaire, rarement tubulo-interstitielle et parfois vasculaire. Intérêt de la Ponction-Biopsie Rénale



Classification de la Glomérulo-Néphrite Lupique (2004)

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

- **Manifestations neurologiques :** essentiellement le système nerveux central.
 - **Clinique :** crises convulsives, hémiplégie, monoplégie, méningite, troubles de la conscience, troubles de l'humeur, confusion, délire
 - Intérêt de l'IRM cérébrale +++
- **Manifestations cardiaques :**
 - **Péricardite (30%)**
 - **Insuffisance cardiaque congestive.**
 - **Endocardite de Libman-Sacks :** endocardite aseptique avec grosses végétations valvulaires, risque d'embolies artérielles
 - **Insuffisance coronarienne :** souvent iatrogène.
- **Manifestations respiratoires :** pleurésie exsudative, infiltrat bilatéral non systématisé, HTAP (rare).
- **Autres atteintes :** adénopathies, hépatomégalie, thromboses, syndrome sec.

Biologie

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

Incidence des principaux anticorps anti-nucléaires et anti-cytoplastes au cours du LES		
Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Anti-noyaux (FAN)	98	0
ADN :		
• Natif	70	+++
• Dénaturé	70 – 100	0
Histones (H2A-H2B)	50 – 80	+ (médicament)
Nucléosomes (chromatine)	60 – 80	++
Sm	5 – 30	+++
U1RNP	30 – 40	+
Ro (SSA)	30	0
La (SSB)	10	0
Ribosomes	10 – 20	+
Cardiolipine / phospholipides	40	0

Formes cliniques

- **Formes associées :**
 - **Syndrome de Sjögren** (syndrome sec)
 - **Autres connectivites** : connectivite mixte, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, dermatomyosite
 - **Syndrome des Anticorps anti-Phospho-Lipides (SAPL)** : présence persistante d'anticorps dirigés contre la membrane cellulaire (anti-prothrombinase, anti-cardiolipine, anti β 2-glycoprotéines).
 - **Cliniquement** : risque accru d'évènements thrombotiques (AVC) et de pertes fœtales.
- **Lupus et grossesse** : risque accru pour la mère (poussée, néphropathie, HTA) et le fœtus (avortement spontané, prématurité, lupus néonatal)
- **Lupus induit** : principalement l'isoniazide, D-pénicillamine, β -bloqueurs, guérison à l'arrêt du traitement. Œstroprogestatif : possible effet aggravant dans les formes sévères de lupus.

Diagnostic positif

- Repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.
- Critères de l'American Congress of Rheumatology (1982 modifiés en 1997) : n'ont qu'un intérêt de classification et ne s'appliquent pas parfaitement à l'échelon individuel
 - 1) Rash malaire (vespertilio)
 - 2) Lupus discoïde
 - 3) Photosensibilité
 - 4) Ulcérations buccales (constatées par un médecin)
 - 5) Arthrites non érosives de deux articulations périphériques au moins (constatées par un médecin).
 - 6) Pleurésie ou péricardite
 - 7) Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/j ou > +++ ou cylindres cellulaires)
 - 8) Convulsions ou psychose

- 9) Atteinte hématologique : anémie hémolytique ou leucopénie ($< 4.000 \text{ mm}^3$ à 2 occasions au moins) ou lymphopénie ($< 1.500 \text{ mm}^3$ à 2 occasions au moins) ou thrombopénie ($< 100.000 \text{ mm}^3$) en l'absence de cause médicamenteuse
- 10) Anomalie immunologique : anticorps anti-ADN natif ou anticorps anti-Sm ou taux sérique élevé d'IgG ou M anti-cardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
- 11) Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)
- Diagnostic porté devant la présence de 4 critères.

Evolution / Pronostic

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

Traitement

- **But :**
 - **A court terme** : assurer le confort du malade
 - **A moyen terme** : prévenir les atteintes viscérales
 - **A long terme** : limiter l'effet iatrogène des traitements.
- **Moyens :**
 - **AINS** : dans les atteintes articulaires bénignes
 - **Anti-paludiques de synthèse** : hydroxychloroquine (Plaquenil®) : indiqué dans tous les cas car effet favorable sur les atteintes articulaire, cutanée et sur le profil lipidique et la mortalité
 - **Corticoïdes** : si échec aux AINS ou forme moyenne à sévère 10 mg/j ou moins de prednisone en l'absence d'atteinte viscérale. 0,5 mg/kg/j puis dégression dans les formes viscérales moyennes (atteinte cardiaque ou oculaire) et bolus de corticoïdes (500 mg sur 3 jours puis 1 mg/kg/j puis dégression) dans les atteintes rénales, neurologiques, hématologiques graves et dans les vascularites associées. Les effets secondaires doivent être prévenus (règles hygiéno-diététiques, adjuvants)
 - **Immunosuppresseurs** : dans les atteintes graves (néphropathie, neuropathie, atteinte hématologique grave). Cyclophosphamide (Endoxan®), azathioprine (Imurel®), Mycophénolate mofétil (Cellcept®). Le méthotrexate peut être utilisé dans les formes articulaires rebelles.
 - **Biothérapies** : Rituximab (anti-lymphocyte B CD20) dans certains cas réfractaires. Belimumab (anti BAFF) dans les formes sévères à forte composante auto-immune.
- **Cas particuliers :**
 - **Syndrome des anticorps anti-phospho-lipides** : aspirine 100 mg/j + Plaquenil 400 mg/j. AVK avec comme objectif INR à 3
 - **Contraception** : nécessaire en l'absence de rémission. Stérilet (mais risque infectieux), micropilule progestative, androcur. La grossesse n'est autorisée qu'en cas de rémission clinique.

Syndrome de Sjögren (SS)

Introduction

Maladie systémique caractérisée par une atteinte préférentielle des glandes exocrines, plus particulièrement les glandes salivaires et lacrymales.

Epidémiologie

- Touche environ 0,2% de la population.
- Deuxième connectivite derrière la polyarthrite rhumatoïde en termes de fréquence
- Large prédominance féminine.

Classification

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

Clinique

- **Atteinte salivaire** (xérostomie ou sécheresse buccale) : sensation de sécheresse accentuée en mangeant des aliments secs obligeant à boire pour avaler)
- **Atteinte oculaire** (xérophtalmie ou sécheresse oculaire) : sensation d'irritation oculaire et de sable dans les yeux)
- Atteinte respiratoire (parfois, toux sèche), cutanée (peau sèche), parfois atteinte extra-glandulaire (vascularite cutanée, synovites, fibromyalgie).



Examens complémentaires

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



Traitement

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

Sclérodermie Systémique (ScS)

Introduction

Maladie systémique caractérisée par une atteinte disséminée fibrosante du tissu conjonctif, caractérisée essentiellement par une fibrose cutanée et vasculaire.

Epidémiologie

- Affection rare. Prévalence 10 / 100.000 habitants
- Prédominance féminine.
- **Etio-pathogénie** : inconnue.
 - Facteurs environnementaux parfois retrouvés
 - Désordre immunologique entraînant des lésions des petits vaisseaux (endothélium) conduisant au final à une fibrose responsable des différents symptômes.

Clinique

- **Phénomène de Raynaud** (95% des cas) : souvent inaugural, sévère avec des ulcérations voire des amputations spontanées
- **Sclérose cutanée** : caractéristique de la maladie (sclérodactylie avec signe de la prière, microstomie et disparition des rides, atteinte ascendante des membres voire du tronc).
- **Atteinte rhumatologique** : polyarthrite, poly-arthralgies, tendinites, faiblesse musculaire
- **Atteinte digestive** : œsophagite sur méga-œsophage, malabsorption, constipation
- **Atteinte pulmonaire** : fibrose interstitielle
- **Atteinte cardiaque** : myocardique
- **Atteinte rénale** : crise rénale sclérodermique, HTA réno-vasculaire



Examens complémentaires

- Discret syndrome inflammatoire,
- **Anticorps** : FAN et anti-Scl70 souvent positifs, capillaroscopie évocatrice (méga-capillaires).

Evolution / Pronostic

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

Formes associées

Sharp, Sjögren, Hashimoto, cirrhose biliaire primitive.

Traitement

- **De fond** : souvent décevant. Methotrexate voire Imatinib
- **Essentiellement symptomatique** (inhibiteurs calciques pour le phénomène de Raynaud, AINS pour l'atteinte articulaire, Inhibiteurs de la Pompe à Proton, prokinétiques gastriques et antibiotiques pour l'atteinte digestive)

Polymyosite - Dermatomyosite (PM - DM)

Introduction

Maladies systémiques caractérisées par une inflammation puis dégénérescence idiopathique des muscles striés.

Clinique

- Myalgies à prédominance proximale (ceintures), faiblesse musculaire, altération de l'état général,
- Dans la dermatomyosite une atteinte cutanée se surajoute (érythème ± œdème palpébral et érythème de la face d'extension des doigts et au pourtour des ongles)

Paraclinique

Syndrome inflammatoire biologique, élévation des enzymes musculaires (CPK, LDH), tracé myogène à l'EMG, signal inflammatoire à l'IRM, biopsie musculaire et étude anatomopathologique (avec aspect histologique évocateur).

Traitement

- Repose essentiellement sur la corticothérapie, 0,5 à 1 mg/Kg/j pendant 1 mois puis dégression progressive.
- Permet souvent d'obtenir la rémission mais au prix de complications et/ou de cortico-dépendance. Dans ces cas, des traitements de fond peuvent être employés (méthotrexate ++, azathioprine, anti-TNF, immunoglobuline IV).

Vascularites

Introduction

Groupe de maladies systémiques caractérisées par une inflammation des parois des vaisseaux sanguins. Certaines formes peuvent engager le pronostic vital.

- **Vascularites des gros troncs :**
 - **Maladie de Horton** : sujet âgé, atteinte des carotides et des artères temporales avec risque de cécité
 - **Artérite de Takayasu** : femmes, atteinte de l'aorte et de ses branches, avec anévrismes et asymétrie des pouls des membres supérieurs
- **Vascularite des artères de moyen calibre :**
 - **Péri-artérite noueuse** : bruyante, parfois secondaire à une hépatite B, fièvre, HTA, polynévrite
 - **Maladie de Kawasaki** : syndrome lympho-cutanéomuqueux, fièvre + conjonctivite + chéilite + exanthème + adénopathie, améliorée par les AINS
- **Vascularite de petits vaisseaux :**
 - **Granulomatose de Wegener** : granulomes ORL et pulmonaires, présence d'anticorps type ANCA
 - **Micro-polyangéite**
 - **Syndrome de Churg et Strauss** : atteinte nasale, asthme, présence d'ANCA
 - **Purpura rhumatoïde** : enfant, purpura, arthralgies, douleurs abdominales
 - **Cryoglobulinémie**
 - **Maladie de Behçet** : aphtose bipolaire, uvéite