

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

PROFIL DES ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES AU COURS DU SYNDROME DE SHARP (A propos de 11 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur OUBOKS MOHAMMED
Né le 19/02/1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE

OPTION : IMMUNOLOGIE

Sous la direction de Professeur : BHALLIL OUAHIBA

Session Juin 2024

Dr. BHALLIL OUAHIBA
Médecin Spécialiste en Immunologie
Professeur Assistant en Immunologie
CHU Hassan II - Fès

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mes parents

Vous m'avez donné la vie et fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vous avez consenti de nombreux sacrifices et avez toujours cru en moi. Je vous dédie ce travail en espérant que vous serez fiers de moi.

A ma femme Zaineb Zenkouar

Tu as été une source de motivation et de force pendant toutes ces années et tout au long de ce travail ; tu as été patient et a consenti à de nombreux sacrifices. Trouves ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond amour

A toute ma famille

Vous avez contribué de près comme de loin à la réussite de ce travail, je vous aime.

***A tous mes amis résidents du service d'Immunologie du CHU
Hassan II de Fès***

Loin des miens, vous avez été ma deuxième famille. Au moment où nous prenons différentes routes, restons solidaires.

A tous les membres de l'équipe paramédicale du Service d'Immunologie

*Madame IKRAM sans
oublier*

*Madame HIND et Madame SOUKAINA pour leur
infinie gentillesse et leur
dévouement au quotidien.*

REMERCIEMENTS

***A notre Maître, chef du laboratoire d'immunologie
Madame le Professeur Bhallil Ouahiba :***

*C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que je
vous écris ces mots afin d'exprimer ma profonde gratitude.*

*Votre grandeur humaine reconnue par tous et votre souci pour mener
à bien notre formation ne saurait nous laisser indifférents.*

*Je tiens à vous exprimer mon entière reconnaissance et ma profonde
gratitude pour vos efforts fournis, pour votre patience, votre soutien
et*

vos judicieux conseils qui ont guidé nos réflexions.

*Je vous réitère toute ma considération et tout mon respect, et je suis
fier d'être votre disciple.*

***A notre cher chef de service,
Monsieur le Professeur Mustapha Mahmoud :***

*Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un
enseignant ...*

*Votre rigueur scientifique, le souci de nous voir exceller, ont toujours
été au coeur de vos préoccupations.*

*Nous vous remercions d'avoir enrichi nos connaissances et de nous
avoir accompagnés au cours de notre formation.*

Nous garderons vos conseils gravés dans nos esprits.

*Les mots ne peuvent traduire à juste titre le respect et l'estime que
nous avons pour vous.*

***A notre chère
Professeur Hanae Kaaouch***

*Votre sympathie ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent
que susciter notre estime et notre profond respect.*

*Vous étiez toujours présente pour nous guider et orienter tout au long
De ces années comme résidente et puis comme professeur.*

*Nous n'oublierons jamais votre bienveillance et votre simplicité.
Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude
tout en vous témoignant de mon respect.*

***A tous ceux qui ont cru en moi, tous ceux qui m'ont supporté
et tous
ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.***

***" Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres,
Je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de
leurs pères. "***

Extrait du Serment d'Hippocrate.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	11
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTES DES FIGURES	13
INTRODUCTION	14
PARTIE THEORIQUE : Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte	16
A. Epidémiologie	17
B. Aspect immuno-pathogénique.....	17
1. Rôle des antigènes modifiés.....	47
2. Extension antigénique.....	18
3. Développement de la réponse immunitaire.....	19
a. Rôle des lymphocytes T	19
b. Rôle des lymphocytes B	19
c. Rôle de l'immunité innée.....	20
d. Rôle d'agents viraux pathogènes.....	20
4. Modèle immuno-pathogénique	21
C. Réponse immunologique spécifique dans la connectivite mixte.....	22
1. Description.....	22
2. Moyens d'exploration biologique	22
3. Résultats	23
4. Autres auto-anticorps.....	23
D. Tableau clinique.....	23
1. Atteinte articulaire	24
2. Signes cutané-muqueux	25
3. Signes musculaires	25
4. Signes respiratoires	26
5. Signes cardio-vasculaires.....	26

6. Signes gastro-intestinales.....	27
7. Signes neurologiques.....	27
8. Signes rénaux.....	28
E. Diagnostic différentiel	28
MATERIELS ET METHODES	29
RESULTATS.....	31
DISCUSSION	35
A. Critères diagnostiques	36
B. Résultats de notre série	36
1-Epidémiologie.....	38
2-Signes cliniques	38
3-Profil en anticorps antinucléaires.....	40
CONCLUSION.....	42
REFERENCES	44
RESUME	50

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	: anticorps anti-nucléaires
Ac anti-DNA natif	: anticorps anti-acide-desoxy-ribonucléique double brin
Ac anti-RNP	: anticorps anti-ribonucléoprotéine
Ac anti-Smith	: anticorps anti-Smith
ACR	: American College of Rheumatology
AINS	: anti inflammatoire non stéroïdien
ALAT	: alanine amino-transferase
ANCA	: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires
ASAT	: aspartate amino-transferase
BAV	: bloc auriculo-ventriculaire
CM	: connectivite mixte
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: cytomégalovirus
CPK	: créatinine phosphokinase
CRP	: Protéine C réactive
EBV	: Epstein-Barr Virus
ECG	: électrocardiogramme
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EMG	: électromyogramme
ERG	: électrorétinogramme
FR	: facteur rhumatoïde
HLA	: Human Leukocyte Antigen

HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig	: immunoglobuline
IPP	: inhibiteur de la pompe à protons
LDH	: lactate déshydrogénase
LES	: lupus érythémateux systémique
MCTD	: mixte connective tissue disease
NFS	: numération formule sanguine
PM/DM	: polymyosite/dermatomyosite
PR	: polyarthrite rhumatoïde
RP	: radiographie pulmonaire
ScS	: sclérodermie systémique
SGS	: syndrome de Gougerot-Sjögren
SNC	: système nerveux central
TDM	: tomodensitométrie
VHA, B, C	: virus hépatite A, B, C
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
VS	: vitesse de sédimentation

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères d'Alarcon-Segovia pour la connectivite mixte.

Tableau 2 : Critères de Kahn pour la connectivite mixte.

Tableau 3 : Critères de Sharp pour la connectivite mixte.

Tableau 4 : Critères de Kasukawa pour la connectivite mixte.

Tableau 5 : Tableau comparatif des signes cliniques de notre série avec ceux des données de la littérature.

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge dans notre série.

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe dans notre série.

Figure 3 : Répartition des patients selon les services demandeurs dans notre série.

Figure 4 : Répartition selon les signes cliniques objectivés dans notre série.

Figure 5 : Répartition des patients selon les résultats d'identification des AAN dans notre série.

INTRODUCTION

Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte a été décrit initialement par Sharp comme étant un syndrome associant des signes cliniques de la polyarthrite rhumatoïde (PR), du lupus érythémateux systémique (LES), de la sclérodermie systémique (ScS) et de la polymyosite (PM)/dermatomyosite (DM) [1]. Ce syndrome est caractérisé par la présence des auto-anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-ENA), différents de ceux observés dans les autres connectivites, ces anticorps ont été définis ultérieurement comme étant les anticorps anti-(U1) -RNP [1]. De ce fait, Sharp et al. [1] ont conclu ainsi l'existence d'une nouvelle entité au sein des connectivites indifférenciées nommée syndrome de Sharp ou la connectivite mixte ou mixte connective tissue disease (MCTD). En effet, cette entité a été caractérisée par la présence d'un taux élevé d'anticorps anti-nucléaires spécifiques, qui ont été par la suite identifiés comme des anticorps anti-ribonucléoprotéines (RNP), associés à un tableau clinique particulier et une bonne réponse à la corticothérapie.

L'objectif de ce travail est de décrire le profil des anticorps anti-nucléaires chez des patients ayant une suspicion de syndrome de Sharp, défini selon les critères proposés par Alarcon-Segovia [1].

PARTIE THEORIQUE

LE SYNDROME DE SHARP OU CONNECTIVITE MIXTE

A. Epidémiologie

La connectivite mixte (MCTD–mixed connective tissue disease) a été initialement décrite en 1972 par G.C. Sharp et al.[1] ont observé un groupe de 25 patients présentant un tableau clinique associant des signes de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux systémique, de sclérodermie systémique, et de polymyosite/dermatomyosite. Ce groupe de patients présentaient un profil immunologique particulier, avec identification d'un auto-anticorps dirigé contre un antigène nucléaire soluble (anticorps anti-ENA) différent de celui observé dans les autres connectivites.

L'incidence dans la population caucasienne de la connectivite mixte n'est pas connue. En effet, au Japon elle est estimée à 2,7 pour 100000 habitants. La connectivite mixte touche la femme de manière prédominante (soit un sexe-ratio femme/homme de 16 à 7911) [2, 3]. Cette affection survient le plus souvent entre la deuxième et la troisième décade de la vie.

B. Aspect immuno-pathogénique

Dans les maladies auto-immunes, de nombreux auto-anticorps précèdent de plusieurs années le début clinique de la maladie [4,5]. Ceci suggère l'implication de l'anti RNP dans la physiopathologie de la connectivite mixte.

1. Rôle des antigènes modifiés

La réponse immunitaire dans la connectivite mixte est préférentiellement dirigée contre des ribonucléoprotéines (RNP). Les antigènes (U)–RNP sont constitués de l'association d'un (U)RNA et de protéines. Ces protéines porteuses peuvent subir

des modifications au cours du temps, de leurs fonctions catalytiques (phosphorylation, glycosylation), ou en réponse à un stimulus extérieur responsable par exemple d'une apoptose, d'une oxydation. Il en résulte l'apparition d'antigènes modifiés. Il a été démontré que ces antigènes modifiés ont un potentiel immunisant plus important que les antigènes natifs dans des modèles animaux [6].

Des anticorps spécifiques des formes modifiées des protéines sont retrouvés et sont différents des anticorps dirigés contre les formes natives [7]. Les anticorps dirigés contre les formes modifiées des antigènes (UI)-RNP-70kD apparaissent en premier et sont suivis d'anticorps dirigés contre les formes natives [8]. En réponse à un stimulus extérieur et sous certaines conditions immunologiques, l'apparition d'antigènes modifiés pourrait être le point de départ d'une réponse auto-immune pathologique et conduire à l'apparition de plusieurs auto-anticorps dirigés contre les protéines des RNP. D'ailleurs, la connectivite mixte pourrait comprendre un défaut d'élimination des antigènes modifiés [9], une tolérance insuffisante des lymphocytes B et T aux antigènes modifiés [10] et enfin les effets immuno-stimulateurs conférés à certaines protéines grâce à leur ARN [11].

2. Extension antigénique

Après l'apparition d'un premier complexe auto-antigène/auto-anticorps, la réponse immunitaire se diversifie selon un principe d'extension antigénique. D'autres auto-antigènes structurellement proches et présents sur la même macromolécule deviennent la cible d'auto-anticorps [12, 13]. Ainsi en étudiant l'ordre d'apparition des auto-anticorps dans la connectivite mixte, il est constaté que les anticorps anti-RNP apparaissent en premier.

3. Développement de la réponse immunitaire

L'immunité humorale à elle seule n'est pas suffisante pour induire des lésions tissulaires au cours de la connectivite mixte [17].

a. Rôle des lymphocytes T

Les lymphocytes T semblent essentiels pour le développement et l'extension d'une réponse immunitaire significative dans la connectivite mixte [14]. Des modèles murins montrent que le transfert de lymphocytes T auto-réactifs aux souris saines suffit à induire l'apparition d'anticorps anti-RNP [15]. Chez l'homme, des lymphocytes T réactifs aux snRNP-70kD, B et D ont été retrouvés parallèlement à la présence d'anticorps anti-RNP. Ces lymphocytes T sont d'un phénotype helper (CD4+, CD3+) et produisent des cytokines jouant un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire [14].

Il est à noter que l'expression clinique de la connectivite mixte est associée au gène HLA-DR4 [16]. La réponse T anti-(U1)-RNP a été également liée à la prédisposition au gène HLA-DR4 [17].

b. Rôle des lymphocytes B

Les lymphocytes B activés par des antigènes sécrètent des immunoglobulines spécifiques dirigés contre des auto-antigènes conduisant à l'activation d'une cascade immunitaire. Les lymphocytes B continuent à être activés tant qu'ils sont au contact des auto-antigènes et sous l'action des lymphocytes T. Dans certains cas, les auto-anticorps produits, en association aux lymphocytes T activés sont capables d'engendrer des lésions tissulaires et l'expression clinique d'une connectivite. Chez certains patients le taux des anticorps anti-RNP décroît au cours du temps, cette phase est précédée par une restriction de l'hétérogénéité des auto-anticorps. Ces

patients peuvent entrer dans une phase de rémission prolongée, alors que d'autres maintiendront des taux d'anticorps élevés et une maladie active [18].

c. Rôle de l'immunité innée

Les TLR (Toll like receptor) sont impliqués dans l'immunité innée antivirale et antibactérienne. Certains TLR reconnaissent les doubles brins d'ARN (TLR 3) et d'autres les simples brins (TLR 7 et 8). En effet, Leadbether et al. [19] ont démontré que les antigènes nucléaires et apparentés ont la capacité d'activer la production d'anticorps par les lymphocytes B via une cascade de réaction impliquant le TLR 9. Hoffmann et al. [20] ont mis en évidence que l'(U1)-RNA est capable de déclencher une activation de l'immunité cellulaire via le TLR 3. La voie TLR 7 peut activer des lymphocytes B auto réactifs, pour démontrer l'intérêt direct de cette voie d'activation chez des souris mutantes porteuse d'un lupus, la voie de signalisation TLR 7 a été bloquée, ce qui a permis par la suite une amélioration clinique. Ceci suggère une participation de l'immunité innée dans le développement de la réaction auto-immune dans les connectivites mixtes [18].

d. Rôle d'agents viraux pathogènes

Le rôle d'agents viraux est suggéré dans la pathogénèse de la connectivite mixte en raison d'une homologie de séquence entre certains peptides de soi et certains antigènes viraux [21]. Ainsi, certaines infections virales peuvent induire la formation des anticorps ayant une réactivité croisée avec des composants des (U1) -RNP, notamment le virus d'Epstein-Barr avec les (U1) -RNP-SmB, le cytomégalovirus avec les (U1) -RNP-70kD [22, 23]. Ces anticorps disparaissent lorsque l'épisode viral est terminé mais pourraient jouer à distance un rôle dans le développement d'une auto-immunité anti-RNP. Des patients ayant un antécédent d'infection à EBV, pourrait avoir

un certain degré d'hyperréactivité des lymphocytes B vis-à-vis des antigènes viraux. En raison de la réaction croisée, ces patients ayant déjà une réponse anti-RNP pourrait développer une réponse anti-Sm. Sur la base d'un terrain génétique prédisposant, les réactions croisées virales et complexe snRNP mèneraient à une diversification de l'atteinte clinique initiale par diversifications des anticorps pathogènes produits. Le rôle des facteurs environnementaux dans l'immunopathogénie de la connectivite mixte est complexe. Ces facteurs pourraient être incriminés à la diversité de la réponse immunitaire dans les connectivites [18].

4. Modèle immuno-pathogénique

Au départ, un facteur déclenchant (infection virale, exposition aux UV...) engendre l'exposition de grandes quantités de matériel apoptotique, notamment des RNP modifiées. En raison d'un défaut d'élimination de ce matériel, il en résulte une activation de l'immunité innée et une reconnaissance par des lymphocytes B [20]. Ceci active les lymphocytes B, entraîne une opsonisation des antigènes-anticorps, et une présentation des antigènes via les cellules dendritiques et les lymphocytes B. Chez un sujet ayant un terrain HLA prédisposant, la présentation des antigènes aux lymphocytes T permet leur activation, et leur maturation en cellules effectrices et en cellules mémoires. Ces lymphocytes T produisent des médiateurs de l'inflammation, qui induisent à leur tours une différenciation et une maturation des lymphocytes B. Les lymphocytes B sécrètent des auto-anticorps qui en fixant des fractions de complément responsables de recrutement des divers médiateurs inflammatoires entraînant des lésions tissulaires avec production de matériel apoptotique, ce qui entretient la réaction auto-immune.

C. Réponse immunologique spécifique dans la connectivite mixte

1. Description

La nature des antigènes nucléaires initialement évoquée dans l'étude de Sharp et al. [1] a été précisée par la suite [33]. Ces antigènes font partie d'un constituant du noyau cellulaire appelé spliceosome dont la fonction est de permettre la maturation d'acides ribonucléiques pré-messagers (pré-mRNA) en acides ribonucléiques messagers (mRNA). Le spliceosome contient des petites ribonucléoprotéines appelées snRNP (small nuclear ribonucléoprotéines) constituées de l'association d'acide ribonucléiques (RNA) et de polypeptides. Ces acides ribonucléiques sont de petite taille, dénommés snRNA (pour small nuclear RNA) et riches en uridine ((U)snRNA). Il existe plusieurs types d'(U) snRNA identifiés de (U1) snRNA à (U13) snRNA. Plusieurs polypeptides associés aux (U) snRNA ont été identifiés : les protéines 70kD, A, B1/82, C, D1-3, E, F, G. Les antigènes nucléaires ont été nommés (U) snRNP et les anticorps correspondants sont désignés comme anti-(U)-RNP. D'autres constituants du spliceosome peuvent faire l'objet d'une réponse immunitaire : les hnRNPs (heterogen nuclear RNP). D'ailleurs, le système Smith (Sm) est également constitué d'(U)snRNP notamment (U1), (U2), (U4), (U5) et (U6) snRNP contenant plus particulièrement les protéines B1/B2, D1-3, E, F et G [33].

2. Moyens d'exploration biologique

Initialement, la détermination du taux d'anticorps anti-RNP se faisait par des techniques d'hémagglutination. D'autres techniques ont par la suite été développées comme la contre immunoélectrophorèse, puis l'ELISA (Enzyme Linked ImmuncSorbent Assay) et l'Immunodot qui permet un dosage quantitatif des anticorps anti-RNP [33].

3. Résultats

Le syndrome de Sharp est marqué par une positivité des anticorps anti-RNP dans 100% des cas, à un taux particulièrement élevé [1] notamment par rapport au lupus érythémateux systémique [33,34].

Le taux en hémagglutination est en général supérieur à 1/1600 ce qui correspond à un taux de 1/64 à 1/128 en contre-immunoélectrophorèse. L'étude en immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 a montré la présence fréquente d'un aspect de fluorescence moucheté [34].

4. Autres auto-anticorps

Les anticorps antinucléaires sont présents dans 97% des cas, à des taux élevés. Les anticorps anti-DNA natifs et anti-Sm sont rares, respectivement dans 16 et 3% des cas. La présence d'anticorps anti-Scl70 traduit un chevauchement avec la sclérodermie systémique, les anticorps anti-SSA et anti-SSB un chevauchement avec un syndrome de Sjôgren [4, 6, 9, 35].

D. Tableau clinique

La connectivite mixte peut se manifester d'emblée avec des signes cardinaux du LES, de la ScS, de la PR et de la PM/DM ou survenir de manière séquentielle dans le temps [4]. Les symptômes typiques initiaux associent un syndrome de Raynaud, une tuméfaction des mains avec aspect boudiné des doigts, et des synovites. L'équipe française dirigée par M.-F. Kahn [24] a dénommé cette entité clinique minimale (sans atteinte viscérale) « syndrome de Sharp » afin de la distinguer des autres connectivites. Cette désignation n'est toutefois pas retrouvée dans la littérature. Dans ce travail,

nous parlons du syndrome de Sharp comme synonyme de la connectivite mixte ou MCTD.

1. Atteinte articulaire

L'atteinte articulaire est le signe de présentation initial du syndrome de Sharp dans 55% des cas [5]. Il s'agit d'une polyarthrite chronique bilatérale, symétrique, distale. Le tableau clinique est très proche de celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde en phase débutante. L'atteinte articulaire est très fréquente. Dans l'étude de Bennett et al.[12] qui s'est porté sur 20 patients suivis pendant 5 ans [5], une arthrite survient dans 100% des cas. Les articulations les plus fréquemment touchées sont les métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales (100%), les poignets (55%), les métatarso-phalangiennes (55%), les interphalangiens distales (10%) et l'articulation talo-calcanéenne (5%). L'atteinte des grosses articulations est beaucoup plus rare, l'atteinte des hanches n'est jamais observée [6]. Typiquement cette polyarthrite est peu invalidante, non destructrice et non déformante. Des déformations minimales à type de coup de vent cubital et des déformations en col de cygne peuvent être retrouvées. Plus rarement des manifestations articulaires destructrices apparaissent [4] souvent en rapport avec l'évolution vers une authentique polyarthrite rhumatoïde. Enfin, des nodules sous cutanés péri-tendineux et une calcinose juxta-articulaire sont décrits.

Sur le plan radiologique, ces lésions se traduisent fréquemment par des érosions corticales péri articulaires siégeant au niveau des petites articulations des mains et des pieds. Les érosions sont peu nombreuses, petites et distribuées de manière asymétrique. Un gonflement des parties molles peut être observé en regard des érosions. L'interligne articulaire, de même que la densité osseuse sont en générale préservées [4].

2. Signes cutanéomuqueux

a-Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud est présent chez 89% des patients atteints de syndrome de Sharp. Il est souvent le signe précurseur de la maladie. Il peut précéder de plusieurs années l'expression complète de la maladie. Il est le plus souvent typique dans sa présentation, mais peut s'accompagner de troubles trophiques [1,7] ou d'une discrète sclérodactylie, notamment en cas d'évolution vers une sclérodermie. Le syndrome de Raynaud est la traduction cutanée d'une vascularite systémique caractérisée par une fibrose initiale et une oblitération vasculaire [1,7].

b-Autres signes cutanés

Plus rarement d'autres signes cutanés peuvent s'observer. Des atteintes ressemblant aux manifestations lupiques associent rash malaire, plaques discoïdes, alopecie, ulcérations urogénitales [3,9].

Des atteintes ressemblant aux manifestations de la sclérodermie comprennent une sclérodactylie, et parfois une atteinte sclérodermiforme de la peau plus étendue [3,9]. Des atteintes semblables à la polymyosite/dermatomyosite existent notamment un rash violacé héliotrope. Enfin, des ulcères cutanés ont été décrits [3,9].

3. Signes musculaires

L'atteinte musculaire est présente chez 62% des patients à type de douleurs musculaires (myalgie, courbatures, faiblesse). Leur topographie est en générale proximale, avec un retentissement fonctionnel modeste. Il y a classiquement peu de signes électromyographiques ou biologiques. Cependant, des formes évoluant vers un tableau de polymyosite existent et c'est l'intensité du syndrome musculaire qui fait évoquer cette possibilité [3,4,10].

4. Signes respiratoires

a–Hypertension artérielle pulmonaire

C'est une complication grave de la maladie qui menace le pronostic vital [9, 11, 12]. Son incidence varie suivant les études de 4 à 29% des connectivites mixtes [13,14]. Dans les cohortes de suivi des patients atteints de connectivite mixte, l'HTAP est 10 fois plus fréquente chez les patients décédés, que chez les patients en rémission [9]. L'HTAP serait la résultante de manifestations thrombotiques artérielles ainsi que d'une atteinte sclérosante vasculaire. La présence d'anticorps anti-phospholipides de type anti-cardiolipine est identifiée comme un facteur de risque dans le développement d'une HTAP [15]. L'atteinte sclérosante vasculaire s'explique par une prolifération de l'intima et une hypertrophie du média des vaisseaux de petit et moyen calibre [11,16]. Classiquement, elle se développe en l'absence d'atteinte radiologique et interstitielle. L'existence d'anomalies capillaroscopies est corrélée à l'existence d'une HTAP [17].

b–Autres signes respiratoires

Les autres manifestations respiratoires sont peu spécifiques associant dyspnée (16%), douleurs thoraciques (7%), toux (5%), anomalies auscultatoires. Elles peuvent traduire des atteintes pleurales (pleurésies, épaissement pleural), une atteinte interstitielle parfois fibrosante [3], des infiltrats alvéolaires ou une hémorragie intra-alvéolaire.

5. Signes cardio-vasculaires

Les péricardites aiguës sont fréquentes de l'ordre de 30% des cas [22]. L'évolution vers la tamponnade est rarissime, seulement 5 cas sont publiés à ce jour

[23]. L'atteinte myocardique est le plus souvent secondaire à l'HTAP, mais il peut s'agir d'une authentique myocardite [22]. Les autres atteintes cardiaques sont le prolapsus de la valve mitrale (26%) et l'hyperplasie initiale coronaire [22].

Les troubles de la conduction sont évalués à 20% des cas [24], en majorité à type d'hémi blocs antérieurs. Ces troubles de la conduction ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les troubles de la conduction sévères sont rares, 5 cas de BAV du deuxième degré ont été publiés.

Les atteintes myocardiques infracliniques semblent fréquentes 100% sur une série de 17 patients [25]. En dehors du syndrome de Raynaud et de l'HTAP, l'atteinte vasculaire peut toucher l'aorte, les coronaires, les artères rénales et les surrénales [9].

6. Signes gastro-intestinales

Un trouble de la motilité œsophagienne semblable à la sclérodermie touche près de 70% des patients et représente l'atteinte digestive la plus fréquente [26]. La manométrie œsophagienne révèle un apéristaltisme chez 17% des patients et un péristaltisme ralenti chez 43% des patients. Il en résulte des symptômes à type de pyrosis (48%), régurgitations, dysphagie (38%) et dyspepsie [26].

L'atteinte hépatique est rarement rapportée [27] mais, des cas d'hépatites chroniques sont décrits [27]. D'autres atteintes plus rares existent notamment pancréatiques, mésentériques ou coliques [27].

7. Signes neurologiques

Dix pourcents des patients porteurs d'une connectivite mixte ont une manifestation neurologique [28]. L'atteinte du système nerveux peut être centrale ou périphérique. La symptomatologie est rarement sévère, la plus commune étant une neuropathie trigéminal. Il peut s'agir de céphalées, de comitialité, de déficits focaux,

d'atteinte médullaire, de méningite aseptique, de trouble des fonctions supérieures. Quelques cas de myélites transverses révélatrices de l'affection ont été rapportés [29].

8. Signes rénaux

L'atteinte rénale affecte 10 à 20% des patients selon les séries [30]. Sur le plan histopathologique il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse asymptomatique ou pouvant entraîner un syndrome néphrotique [31]. Des atteintes plus sévères existent. En effet, dans la série de Burdt et al. [9] 11% des patients présentent une glomérulonéphrite de stade III, IV, ou V. Richelin et al. [32] se sont intéressés au lien entre anticorps anti-(U1)-RNP, anti-Sm et l'atteinte rénale sur une série de 80 patients. Dans cette étude, le rapport du taux d'anticorps anti-RNP/anti-Sm est inversement lié à la fréquence de l'atteinte rénale définie par une protéinurie d'au moins 1.5 g/24h et une altération de la fonction rénale [32].

E. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose principalement avec les associations d'autres connectivites définies. La présence de l'anticorps anti-RNP à des taux élevés, associé à la présence des critères diagnostiques établis, doit permettre de poser le diagnostic positif de connectivite mixte. Le diagnostic de syndrome de chevauchement entre 2 ou plus connectivites ne peut être retenu qu'en l'absence des critères diagnostiques de la connectivite mixte [1].

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive étalée sur une durée de 3 ans et 6 mois, allant du janvier 2020 au juin 2023. Elle a été réalisée au service d'Immunologie au Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de Fès. Tous les patients ayant une suspicion de syndrome de Sharp, défini selon les critères proposés par Alarcon-Segovia ont été inclus. L'identification des anticorps anti-nucléaires (AAN) a été réalisée par technique d'Immunodot selon les recommandations du fournisseur (D-Teck).

Le recueil des données (Age, sexe, service, renseignements cliniques...) et l'analyse statistique ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel.

Tableau 1 : Critères d'Alarcon-Segovia 1987 pour la connectivite mixte [2] :

A. Critère sérologique	Anti-RNP positifs avec un titre supérieur à 1/1600 en hémagglutination
B. Critères cliniques	1. Mains gonflées
	2. Synovite
	3. Myosite
	4. Raynaud
	5. Acrosclérose

Connectivite mixte si : présence du critère sérologique et au moins 3 critères cliniques (mais si 1,4 et 5 présents, un des deux critères restants est nécessaire).

RESULTATS

Notre série comprend onze patients ayant une suspicion d'un syndrome de Sharp. L'âge des patients variait de 25 à 83 ans avec un âge médian de 42 ans (Figure 1). Le sexe féminin était le plus touché (72.72%) avec un sexe ratio H/F=0.37 (Figure 2).

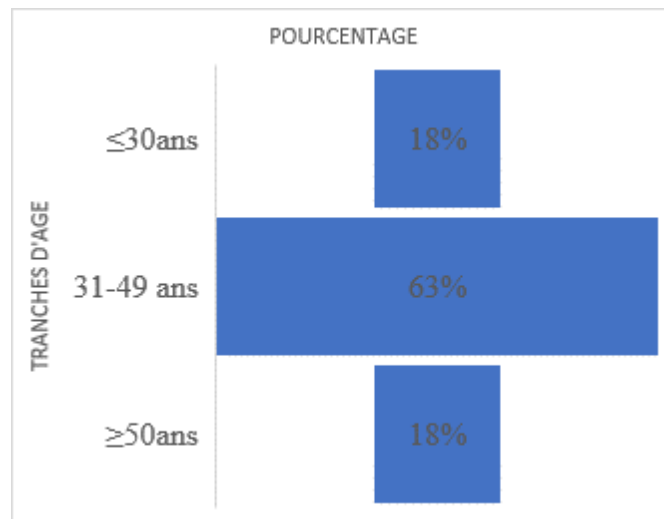


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge dans notre série

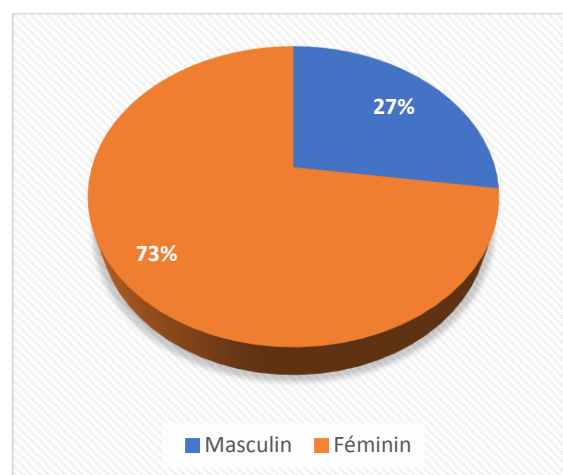


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe dans notre série

Cinquante-cinq pourcent des demandes sont provenues du service de médecine interne (55%) (Figure3). La symptomatologie clinique était dominée par les arthralgies chroniques (soit 63.63%), associée à d'autres signes cliniques et biologiques : une dyspnée dans 27.27% des cas, une myosite dans 9.1% des cas, une photosensibilité dans 18.18% des cas, un phénomène de Raynaud dans 9.1% des cas, des signes généraux a type de fièvre ou d'amaigrissement dans 45.45% des cas, un syndrome inflammatoire biologique dans 27.27% des cas (Figure 4).

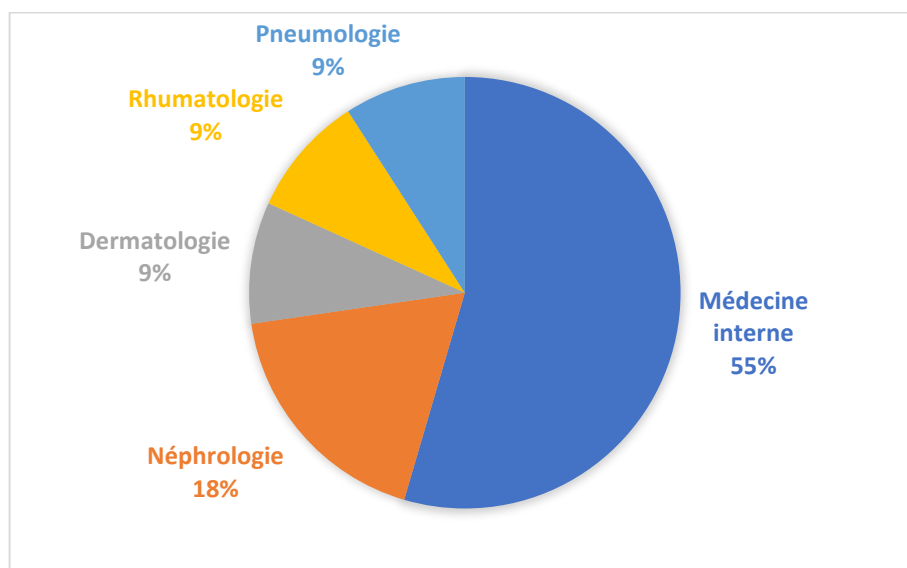


Figure 3 : Répartition des patients selon les services demandeurs dans notre série

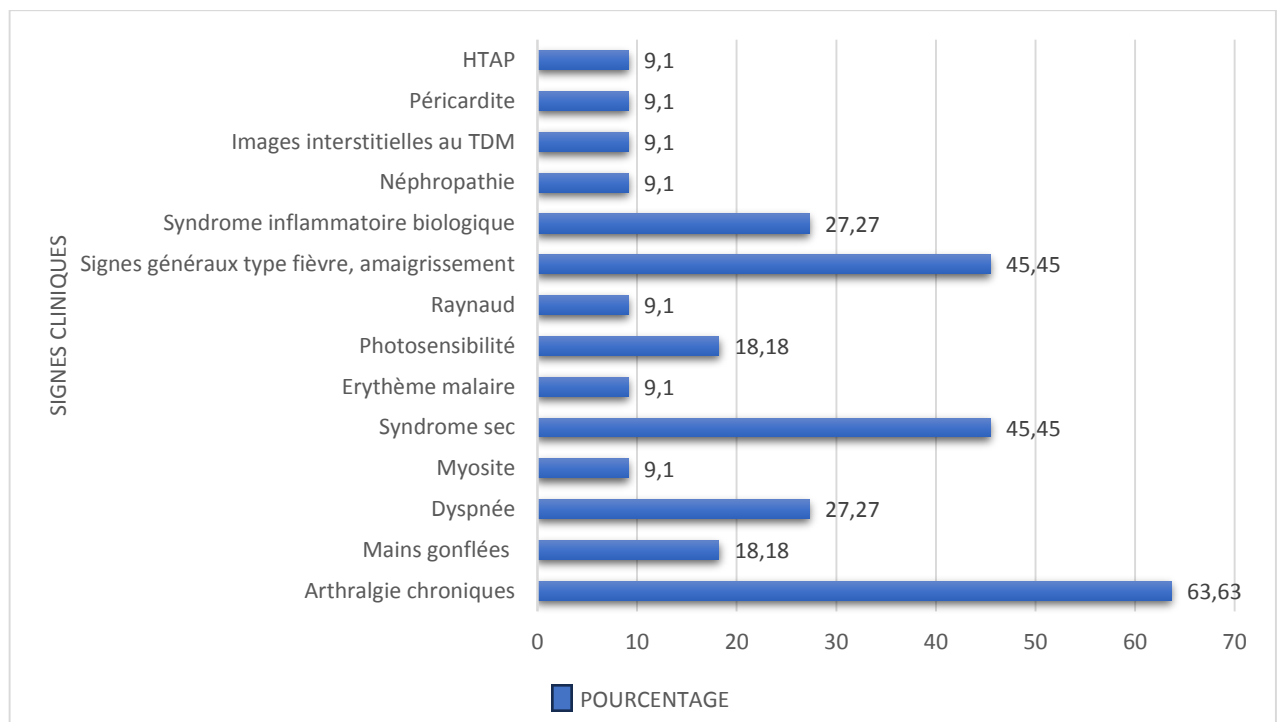


Figure 4 : Répartition selon les signes cliniques objectifs dans notre série

Dans notre série la totalité des patients ont des anticorps anti-RNP. Les autres spécificités anti-nucléaires objectivées ont été : l'anti-Sm (36.36%), l'anti-SSA (27.27%), l'anti-SSB (18.18%), l'anti-KU (18,18%), et l'anti-RNA polymérase III (9.1%) (Figure 5).



Figure 5 : Répartition des patients selon les résultats d'identification des AAN dans notre série

DISCUSSION

A. Critères diagnostiques

1. Description des critères

Les trois principales propositions de critères diagnostiques ont été publiés en 1987. Il s'agit des critères d'Alarcon-Segovia, des critères de Sharp et des critères de Kasukawa. Les critères de Kahn et al. [24] ont été élaborés par la suite, assez proche des critères d'Alarcon-Segovia. Ils ne prennent pas en compte les atteintes viscérales des connectivites majeures et vont donc dans le sens d'une définition plus restrictive du syndrome de Sharp [1].

Tableau 2 : Critères de Kahn pour la connectivite mixte [37].

Critères de Kahn
A. Critère sérologique : titre élevé d'anti-RNP (> 1:2000) d'aspect moucheté
B. Critères cliniques
1. Raynaud
2. Synovite
3. Myosite
4. Doigts gonflés
MCTD si critère sérologique et Raynaud et au moins 2 des 3 signes restants

Tableau 3 : critères de Sharp pour la connectivite mixte [37].

Critères de Sharp 1987
A. Critères majeurs :
1. Myosite sévère
2. Atteinte pulmonaire (DLCO :70% théorique et/ou HTAP et/ou prolifération vasculaire à la biopsie pulmonaire)
3. Phénomène de Raynaud ou dysmotilité œsophagienne
4. Tuméfaction des mains ou sclérodactylie
5. Anti-ENA 2 : 1/10000 et anti-UI-RNP positifs et anti-Sm négatifs
B. Critères mineurs :
1. Alopécie
2. Leucopénie
3. Anémie
4. Pleurésie
5. Péricardite
6. Arthrite

7. Névralgie du trijumeau 8. Rash malaire 9. Thrombocytopénie 10. Myosite modérée II. Antécédent de tuméfaction des mains
MCTD si : Au moins 4 critères majeurs avec un taux d'anti-RNP d'au moins 1 /4000 ou deux critères majeurs parmi les critères 1,2 et 3, plus 2 critères mineurs et taux d'anti-RNP d'au moins 1 /1000

Tableau 4 : Critères de Kasukawa pour la connectivite mixte [38,39].

Critères de Kasukawa 1987
A. Symptômes communs 1. Raynaud 2. Tuméfaction des doigts et mains B. Anti-sRNP positifs C. Symptômes mixtes 1. Signes de lupus a. Polyarthrite b. Adénopathies c. Erythème facial d. Péricardite ou pleurésie e. Leucopénie ou thrombopénie 2. Signes de sclérodermie a. Sclérodactylie b. Fibrose pulmonaire ou syndrome restrictif ou diminution capacité diffusion c. Hypomotilité œsophagienne ou dilatation œsophagienne 3. Signes de polymyosite a. Faiblesse musculaire b. Elévation des CPK c. Atteinte myogène à l'électromyogramme
MCTD si : au moins un des deux symptômes communs avec anti-RNP positifs et au moins 1 symptôme mixte dans au moins trois des catégories

B. Résultats de notre série

1–Epidémiologie

Dans notre série, la moyenne d'âge et la prédominance féminine concordent avec les données épidémiologiques de la connectivite mixte rapportés dans la littérature, où il a été noté que le syndrome de Sharp survient souvent chez les femmes lors de la deuxième ou troisième décade [39].

2–Signes cliniques

La connectivite mixte peut se manifester d'emblée par des signes cardinaux du lupus érythémateux disséminé (LES), de la sclérodermie systémique (ScS), de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la polymyosite/dermatomyosite (PM/DM) ou survenir de manière séquentielle dans le temps [5]. Les symptômes typiques initiaux associent le syndrome de Raynaud, la tuméfaction des mains avec aspect boudiné des doigts, et les synovites. L'atteinte articulaire est le signe de présentation initial du syndrome de Sharp dans 55% des cas [6]. En effet, dans l'étude de Bennett et al. portant sur 20 patients suivis pendant 5 ans pour syndrome de Sharp [6], une arthrite a été survenu dans 100% des cas. Notre étude rejoint les données de la littérature par la fréquence des signes articulaires, qui ont été objectivés chez 63.63% des cas. D'ailleurs, le syndrome de Raynaud est présent chez 89% des patients atteints de syndrome de Sharp, un taux plus élevé que celui observé dans notre étude où il n'atteint que 9.1%. Concernant l'atteinte musculaire notre étude rejoint les données de la littérature par rapport à la fréquence des signes musculaires parmi les signes cliniques (9.1%).

L'atteinte pulmonaire est fréquente au cours du syndrome de Sharp (85%) [12]. Les manifestations pulmonaires sont peu spécifiques associant une dyspnée (16%), des douleurs thoraciques (7%), une toux (5%) ainsi que des anomalies auscultatoires.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) reste la complication la plus grave de la maladie [10, 12, 13]. Son incidence varie selon les études de 4 à 29% [14, 15]. Dans les cohortes de Rosen A et al. de suivi des patients atteints de connectivite mixte, l'HTAP est 10 fois plus fréquente chez les patients décédés, que chez les patients en rémission [10]. L'HTAP serait la conséquence de manifestations thrombotiques artérielles ainsi que de l'atteinte sclérosante vasculaire [14].

Au cours du syndrome de Sharp, les péricardites sont également fréquentes et sont de l'ordre de 30% des cas [19–25], un chiffre élevé par rapport aux données de notre série.

La prévalence des signes respiratoires observée dans notre série rejoint les données de littérature.

Concernant l'atteinte rénale, elle affecte 10 à 20% des patients selon les séries [24]. En effet, notre étude rejoint les données de la littérature.

Tableau 5 : Tableau comparatif des signes cliniques de notre série avec ceux des données de la littérature.

ETUDE EFFECTIF	Piirainen [4] N=23	Lundberg [40] N=17	Gendi [35] N=39	Bennett [6] N=20	Nimelstein [36] N=22	Cohorte de Burdt [9] N=47	Notre étude N=11
Critères diagnostiques	Alarcon – Segovia	Alarcon– Segovia	Alarco n– Segovi a	Propre à l'étude	Sharp	Kasukawa	Alarcon– Segovia
Arthrite/arthralgie	100%	100%	79%	100%	95%	95%	63.63%
Raynaud	100%	94%	100%	75%	90%	95%	9.1%
Myosite/myalgie	78%	64%	23%	35%	54%	51%	9.1%
Mains gonflées	56%	94%	61%	75%	77%	65%	18.18%
Pleurésie/péricardite	21%	17%	38%	25%	36%	42%	9.1%
Atteinte pulmonaire	0%	29%	25%	55%	0%	66%	9.1%
Atteinte rénale	21%	29%	18%	20%	13%	10%	9.1%
Eruption cutanée	43%	47%	64%	30%	Non renseigné	53%	9.1%

Les signes cliniques objectivés dans notre série rejoignent les données rapportées par la littérature (tableau 5).

3-Profil en anticorps antinucléaires

Les signes biologiques sont peu spécifiques et peuvent se voir dans d'autres connectivites. Ils associent un syndrome inflammatoire, une anémie dans 75% des cas, une leucopénie/lymphopénie dans 75% des cas [12, 16–18]. Les autres signes biologiques dépendent des manifestations de la maladie (hypogammaglobulinémie, élévation des transaminases, élévation des enzymes musculaires, atteinte rénale). Notre étude a objectivé une fréquence des signes biologiques à 27.27%, ce qui est proche des données de la littérature [12, 16–18].

Le syndrome de Sharp est marqué par une positivité des anticorps anti-RNP [1]. Le taux de l'anticorps anti-RNP peut varier au cours de l'évolution de la maladie. La présence de cet anticorps, associé aux critères diagnostiques établis, permet de poser le diagnostic positif de connectivite mixte. En effet, dans l'étude de Houtman et al. [23–29], montrant qu'une poussée évolutive de la maladie s'accompagne d'une élévation du taux d'anti-RNP. Cette élévation peut même précéder l'aggravation des symptômes. En revanche, les patients ayant des manifestations cliniques mineures avaient un taux d'anti-RNP stable. En outre, dans l'étude de Burdt et al. [10] le titre des anticorps anti-RNP diminue de manière significative dans le groupe de patients en rémission clinique alors que les titres restent élevés dans le groupe de patients qui sont décédés par la suite [10].

D'ailleurs, Les études récentes suggèrent que la connectivite mixte évolue rarement vers d'autres connectivites différenciées [10]. La connectivite mixte présente un tableau clinique associant des signes de plusieurs connectivites différenciées.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec une connectivite différenciée lorsque les critères de la connectivite mixte et d'une autre connectivite différenciée sont présents simultanément. Dans ces cas, le profil sérologique, basé sur la spécificité des auto-anticorps présents, est déterminant. L'identification de l'anti-RNP reste un marqueur clé pour affiner le diagnostic [10,12]. En effet, au cours de cette affection, les anticorps anti-Sm sont présents dans 3% des cas, les anti-SSA et les anti-SSB dans respectivement 32,7 et 3,6% des cas [30] et les anti-Scl70 sont rarement positifs [30]. Ces données rapportées dans la littérature sont comparables à celles observées dans notre étude. En effet, l'anticorps anti-RNP a été identifié chez l'ensemble des patients associé à d'autres AAN : anti-Sm (36.36%), anti-SSA (27.27%), anti-SSB (18.18%) et l'anti-RNA polymérase III (9.1%). Notre étude a montré que l'identification de l'anti-RNP a faciliter la confirmation du diagnostic de connectivite mixte chez nos patients.

CONCLUSION

Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte est une affection rare recoupant des signes de lupus érythémateux systémique, sclérodermie, polymyosite/dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde, associé à la positivité d'anticorps anti-RNP.

Son existence a fait l'objet d'une vive controverse et le concept a évolué depuis sa description initiale. Les travaux ultérieurs ont permis de préciser la nature exacte des auto-anticorps présents, et le rôle de facteurs génétiques et environnementaux dans l'immunopathogénie de la maladie. De ce fait, la connectivite mixte fut être considérée comme une entité distincte au sein des autres connectivites.

Les anticorps anti-RNP constituent des marqueurs diagnostiques importants de cette affection.

Le syndrome de Sharp reste une connectivite rare. Les anticorps anti-RNP sont positifs dans tous les cas. Ces auto-anticorps sont de véritables outils pour le diagnostic et le pronostic de cette maladie. Notre étude a montré que le profil des AAN au cours du syndrome de Sharp est comparable à ceux rapportés par la littérature.

REFERENCES

- [1] Sharp G. c., Irvin W. S., Tan E. M., Gould R G., Holman H. R Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972 ;52 : 148-59.
- [2] Alarcon-Segovia D. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. *Clin Dermatol.* 1994 ;12 :309-16.
- [3] Carpintero MF, Martinez L, Fernandez I, et al. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus.* 2015 ;24(10) :1057-66.
- [4] Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985-2014 : a population-based study. *Arthritis Care Res.* 2016 ;68(12) :1843-8.
- [5] Martínez-Barrio J, Valor L, López-Longo FJ. Facts and controversies in mixed connective tissue disease. *Med Clin (Barc).* 2018 ;150(1) :26-32.
- [6] Iudici M, Irace R, Riccardi A, Cuomo G, Vettori S, Valentini G. Longitudinal analysis of quality of life in patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Patient Relat Outcome Meas.* 2017 ;2(8) :7-13
- [7] Greidinger E. L., Foecking M. F., Ranatunga S., Hoffman R W. Apoptotic UI-70 kd is antigenically distinct from the intact form of the UI-70-kd molecule. *Arthritis Rheum.* 2002 ;46 : 1264-9.
- [8] Greidinger E. L., Foecking M. F., Magee J., Wilson L., Ranatunga S., Ortmann R. A., et al. A major B cell epitope present on the apoptotic but not the intact form of the UI-70-kDa ribonucleoprotein autoantigen. *J Immunol.* 2004 ; 172 :709-16.
- [9] Rosen A., Casciola-Rosen L. Clearing the way to mechanisms of autoimmunity. *Nat Med.* 2001 ;7 :664-5.

- [10] Casciola-Rosen L., Andrade F., Ulanet D., Wong W. B., Rosen A. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status : implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med.* 1999 ;190 :815–26.
- [11] Hoffman R. W., Gazitt T., Foecking M. F., Ortmann RA., Misfeldt M., Jorgenson R., et al. U1 RNA induces innate immunity signaling. *Arthritis Rheum.* 2004 ;50 :2891–6.
- [12] Fatenejad S., Bennett M., Moslehi I., Craft I. Influence of antigen organization on the development of lupus autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 1998 ;41 :603–12.
- [13] Greidinger E. L., Hoffman R. W. The appearance of U1 RNP antibody specificities in sequential autoimmune human antisera follows a characteristic order that implicates the U170 kd and B'/B proteins as predominant U1 RNP immunogens. *Arthritis Rheum.* 2001 ;44 :368–75.
- [14] Holyst M. M., Hill D. L., Hoch S. O., Hoffman R. W. Analysis of human T cell and B cell responses against U small nuclear ribonucleoprotein 70-kd, B, and D polypeptides among patients with systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1997 ;40 :1493–503.
- [15] Keech C. L., Farris AD., Beroukas D., Gordon T. P., McCluskey I. Cognate T cell help is sufficient to trigger anti-nuclear autoantibodies in naive mice. *J Immunol.* 2001 ;166 :582634.
- [16] Hoffman R. W., Rettenmaier L. J., Takeda Y., Hewett J. E., Pettersson I., Nyman u., et al. Human autoantibodies against the 70-kd polypeptide of U1 small nuclear RNP are associated with HLA-DR4 among connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum.* 1990 ;33 :666–73.

- [17] Greidinger E. L., Foecking M. F., Schafermeyer K. R., Bailey C. W., Primm S. L., Lee D. R., et al. T cell immunity in connective tissue disease patients targets the RNA binding domain of the U1-70kDa small nuclear ribonucleoprotein. *J Immunol.* 2002 ;169 :3429-37.
- [18] Hoyer B. F., Moser K., Hauser A E., Peddinghaus A, Voigt c., Eilat D., et al. Shortlived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med.* 2004 ;199 :1577-84.
- [19] Leadbetter E. A, Rifkin I. R., Hohlbaum A M., Beaudette B. C., Shlomchik M. J., Marshak-Rothstein A Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature.* 2002 ;416 :603-7.
- [20] Hoffman R. W., Maldonado M. E. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease : a short analytical review. *Clin Immunol.* 2008 ;128 :8-17.
- [21] Curtis H. A, Singh T., Newkirk M. M. Recombinant cytomegalovirus glycoprotein gBv (UL55) induces an autoantibody response to the U1-70 kDa small nuclear ribonucleoprotein. *Eur J Immunol.* 1999 ;29 :3643-53.
- [22] McClain M. T., Rapp E. c., Harley I. B., James I. A Infectious mononucleosis patients temporarily recognize a unique, cross-reactive epitope of Epstein-Barr virus nuclear antigen1. *J Med Viral.* 2003 ;70 :253-7.
- [23] Newkirk M. M., van Venrooij W. J., Marshall G. S. Autoimmune response to U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1 snRNP) associated with cytomegalovirus infection. *Arthritis Res.* 2001 ;3 :253-8.
- [24] Kahn M. F., Peltier A. P., Appelboom T. Le syndrome de Sharp : une nouvelle entité au sein des connectivites ? *Nouv Presse Med.* 1975 ;4 :1863-5.
- [25] Leung W. H., Wong K. L., Lau C. P., Wong C. K., Cheng C. H., Tai Y. T. Doppler-echo evaluation of left ventricular diastolic filling in patient with mixed connective tissue disease. *Cardiology.* 1990 ;77 :93-100.

- [26] Marshall I. B., Kretschmar J. M., Gerhardt D. C., Winship D. H., Winn D., Treadwell E. L., et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology*. 1990 ;98 : 1232–8.
- [27] Marshall I. B., Ravendhran N., Sharp G. C. Liver disease in mixed connective tissue disease. *Arch Intern Med*. 1983 ;143 :1817–8.
- [28] Weiss T. D., Nelson I. S., Wooisey R. M., Zuckner I., Baldassare A. R. Transverse myelitis in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 1978 ;21 :982–6.
- [29] Bhinder S., Harbour K., Majithia V. Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease—a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol*. 2007;26:445–7.
- [30] Kitridou R. c., Akmal M., Turkel S. B., Ehresmann G. R., Quismorio F. P., Jr., Massry S. G. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum*. 1986;16:135–45.
- [31] Yamaguchi T., Ohshima S., Tanaka T., Tsukada S., Matsushita M., Kohmo S., et al. Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) accompanied by pulmonary hypertension, *Intern Med*. 2001 ;40 :1250–3.
- [32] Reichlin M., Van Venrooij W. J. Autoantibodies to the URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol*. 1991 ;83 :286–90.
- [33] Tan E. M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol*. 1989 ;44 :93–151.
- [34] Habets W. I., de Rooij D. I., Hoet M. H., van de Putte L. B., van Venrooij W. J. Quantitation of anti-RNP and anti-Sm antibodies in MCTD and SLE patients by immunoblotting. *Clin Exp Immunol*. 1985 ;59 :457–66.

- [35] Gendi N. S., Welsh K. L, Van Venrooij W. I., Vancheeswaran R., Gilroy I., Black C. M. HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten-year clinical and immunogenetic followup of 46 patients. *Arthritis Rheum.* 1995 ;38 :259–66.
- [36] Alarcon-Segovia D., Cardiel M. H. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol.* 1989 ; 16 :328–34.
- [37] Sharp G. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In : *Mixed Connective Tissue Diseases and Antinuclear Antibodies.* Kasukawa R, Sharp GC, Amsterdam : Elsevier, 1987 : 23–32.
- [38] Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In : *Mixed Connective Tissue Diseases and Antinuclear Antibodies.* Kasukawa R, Sharp GC, Amsterdam : Elsevier, 1987 :41–7.
- [39] Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. *Intern Med.* 1999 ;38 :386–93.
- [40] Skriner K., Sommergruber W. H., Tremmel V., Fischer I., Barta A, Smolen J. S., et al. Anti-A2/RA33 autoantibodies are directed to the RNA binding region of the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. Differential epitope recognition in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease. *J Clin Invest.* 1997 ;100 :127–35.

RESUME

Introduction : Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte est une pathologie auto-immune rare caractérisée par la présence du phénomène de Raynaud, la positivité des anticorps spécifiques d'un antigène de type ribonucléoprotéine (RNP) et différentes manifestations cliniques qui recoupent celles d'autres connectivites comme le lupus, la sclérodermie (ScS), les myosites et la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'objectif de ce travail est de décrire le profil des anticorps anti-nucléaires chez des patients ayant une suspicion de syndrome de Sharp, défini selon les critères proposés par Alarcon-Segovia.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une durée de 3 ans et 6 mois menée au sein du service d'Immunologie du Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de Fès. Le diagnostic du syndrome de Sharp a été retenu selon les critères proposés par Alarcon-Segovia.

Résultats : Onze patients ayant une suspicion de syndrome de Sharp ont été retrouvés. L'âge des patients variait de 25 à 83 ans. Le sexe féminin était le plus touché (72.72%) avec un sexe ratio H/F à 0,37. La symptomatologie clinique était dominée par les arthralgies chroniques (soit 63.63%), associée à d'autres signes cliniques et biologiques. L'anticorps anti-RNP a été retrouvé chez la totalité des patients inclus dans notre série associé à d'autres anticorps antinucléaires : l'anti-Sm (36.36%), anti-SSA (27.27%) et anti-RNA polymérase III (9.1%).

Discussion et conclusion : Le syndrome de Sharp reste une connectivite rare. Les anticorps anti-RNP sont positifs dans tous les cas. Notre étude a montré que le profil des AAN au cours du syndrome de Sharp est comparable à ceux rapportés par la littérature. Dans notre série, ce profil d'AAN est parfois corrélé à une expression clinique particulière.