

# Connectivite mixte : mise au point

E. Perrin A. Leimgruber F. Spertini P.-  
A. Bart

Rev Med Suisse 2003; volume -1.  
22995

AMIS (/AMIS)

## Résumé

SMSR  
(HTTPS://WWW)

La connectivite mixte (Mixed Connective Tissue Disease MCTD) est une maladie auto-immune systémique, dont l'étiopathogénie reste encore largement inconnue. Elle est caractérisée par une réponse immunitaire dirigée contre des constituants du noyau cellulaire les ribonucléoprotéines (RNP) et une présentation clinique particulière puisqu'elle intègre des éléments cliniques d'autres connectivites : lupus érythémateux systémique (LES), sclérodermie (Scl), polyarthrite rhumatoïde (PR) et dermatomyosite/polymyosite (DM/PM). Les symptômes cardinaux de la MCTD sont les phénomènes de Raynaud, une tuméfaction des mains, des doigts d'aspect boudiné, une sclérodactylie et des synovites. Ces manifestations s'associent la plupart du temps à une ou plusieurs atteintes viscérales parfois sévères telles que l'hypertension artérielle pulmonaire, avec retentissement sur le pronostic vital. Le but de cet article est de revoir la place particulière de la MCTD au sein des connectivites. Pour ce faire, nous évoquerons les particularités cliniques, sérologiques et génétiques à l'appui de cette entité distincte.

## INTRODUCTION

Les connectivites (Connective Tissue Diseases, CTD) rassemblent un certain nombre de syndromes dont l'étiopathogénie n'est que partiellement comprise, mais dont le point commun réside en une atteinte inflammatoire auto-immune d'un ou de plusieurs organes. Leurs présentations cliniques sont souvent protéiformes, complexes et leur diagnostic ardu. La validation de critères diagnostiques a permis aux cliniciens de les individualiser avec plus de sécurité, en fonction de caractéristiques clinico-biologiques propres à chacune d'entre elles. Ainsi, les diagnostics de lupus érythémateux systémique (LES), de polyarthrite rhumatoïde (PR), de sclérodermie (Scl) ou de polymyosite/dermatomyosite (PM/DM) sont retenus sur de telles bases. Toutefois, près de 25% des présentations cliniques et biologiques s'avèrent trop frustes pour être rattachées à l'une ou à l'autre de ces entités.<sup>1</sup> Elles sont regroupées sous l'appellation de «connectivites non différenciées» (Undifferentiated Connective Tissue Diseases UCTD parfois Early Undifferentiated Connective Tissue Diseases EUCTD). A l'inverse, il n'est pas rare que plusieurs connectivites s'expriment d'emblée simultanément, ou s'intriquent progressivement pour former un tableau clinique hybride, appelé syndrome de chevauchement (overlap syndrome). En dernier lieu, une connectivite peut évoluer avec le temps et progresser vers une autre entité définie.

C'est au sein de ces connectivites intriquées que la connectivite mixte (Mixed Connective Tissue Disease MCTD) prend sa place, puisqu'elle intègre par définition des signes et symptômes d'autres connectivites, auxquels s'associe de manière constante un titre élevé d'anticorps dirigés contre un constituant du noyau, les ribonucléoprotéines (RNP). Sa place de connectivite «différenciée» a d'ailleurs fait l'objet de vives polémiques par le passé, polémiques que nous n'avons pas jugé utile de rappeler ici.<sup>2-4</sup> Pour faciliter la compréhension de cette pathologie, nous traiterons des principaux aspects cliniques, sérologiques et génétiques de la MCTD, sans prétendre à un travail exhaustif de revue. Par contre, nous n'aborderons pas l'aspect thérapeutique puisqu'il relève, dans la plupart des cas, d'un avis spécialisé.

## CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Décrite initialement par G.-C. Sharp en 1972,<sup>5</sup> la MCTD est une maladie auto-immune d'étiopathogénie encore inconnue, pour laquelle de nombreuses hypothèses ont été avancées (implication d'auto-antigènes et/ou d'agents infectieux).<sup>6</sup> Elle touche la femme de manière prédominante (sex-ratio femme : homme de 16 à 79 : 1),<sup>7,8</sup> la majorité des cas se présentant entre la deuxième et la troisième décennie de la vie. Son incidence n'est pas connue chez les Caucasiens, mais une étude épidémiologique japonaise suggère une prévalence de 2,7%. Elle est caractérisée par la présence :

1. D'un titre élevé d'anticorps anti-(U1)-RNP, dirigés contre un antigène nucléaire sensible à l'ARNse : la ribonucléoprotéine U1 ou (U1)-RNP.
2. D'une combinaison d'éléments cliniques empruntés au LES, à la Scl, à la PR et/ou à la PM/DM.

Atteintes noyau (RNP)  
DM +/- SD +/- PR +/- SLE  
-----  
Connectivites mixtes (MCTD)

## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Depuis sa description initiale, plusieurs ensembles de critères diagnostiques ont été utilisés. En 1996, J.-M. Amigues et coll.<sup>9</sup> ont comparé quatre ensembles de critères diagnostiques. Les conclusions de cette étude ont mis en exergue la (meilleure) performance des critères formulés par Alarcon-Segovia et Villaréal (tableau 1), avec lesquels le diagnostic de MCTD peut être porté avec une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 86,2%. Des résultats comparables sont aussi obtenus en utilisant les critères de Kahn et Appelboom. Un gain de sensibilité semble encore pouvoir être obtenu en appliquant le terme de «myalgie» à la place de «myosite», la sensibilité passant alors de 62,5% à 81,3%, sans diminution de la spécificité.<sup>9</sup>

### A. Sérologiques

1. Titres élevés d'anticorps anti-RNP (> 1 : 1600 en hémagglutination)

### B. Cliniques

1. Œdème des mains
2. Synovites
3. Myosite (histologique ou biologique)
4. Phénomènes de Raynaud
5. Acrosclérose, avec ou sans sclérose systémique proximale

(/var/site/storage/images/rms-2433/images/22995\_1.gif/473611-1-fre-CH/22995\_1.gif\_i1140.gif)

### Sont requis pour le diagnostic

Critère sérologique *et* au moins trois critères cliniques, incluant soit myosite, soit synovites (Exception : la triade œdème des mains, myosite, phénomènes de Raynaud nécessite un quatrième critère clinique)

**Tableau 1. Critères diagnostiques de la connectivite mixte selon Alarcon-Segovia et Villaréal (1987).**

Tiré de Y. Farhey et E. Hess.

Les critères de classification selon Alarcon-Segovia incluent :

I Un *élément sérologique* : présence d'anticorps anti-RNP à un titre élevé (> 1 : 1600 en hémagglutination, ou > à 1 : 64 - 1 : 128 à l'immunofluorescence),<sup>3,10</sup> condition *sine qua non*.

I Des *critères cliniques* : tuméfaction des mains, synovite, myosite, phénomène de Raynaud, acrosclérose avec ou sans atteinte sclérodermique proximale.

Le diagnostic de MCTD peut être retenu si *le critère sérologique et au moins trois critères cliniques sont remplis* (exception faite de la triade *tuméfaction des mains-acrosclérose-phénomène de Raynaud*, qui nécessite un critère supplémentaire pour permettre la distinction avec une sclérodermie).

## TABLEAU CLINIQUE

La MCTD peut se manifester d'emblée avec des signes et symptômes cardinaux du LES, de la Scl, de la PR et de la PM/DM, ou au contraire survenir de manière séquentielle dans le temps.<sup>8,11</sup> Sa présentation clinique initiale est souvent peu spécifique et inclut une **asthénie, des myalgies/arthralgies et un état (sub)-fébrile**. Les symptômes typiques s'expriment sous la forme de **phénomènes de Raynaud, d'une tuméfaction des mains, de doigts boudinés donnant un aspect en «saucisses» et de synovites**. C'est sous l'appellation de «Syndrome de Sharp» que cette entité clinique MCTD sans atteinte viscérale a été caractérisée par le groupe français dirigé par M.-F. Kahn, afin de la distinguer d'une présentation plus complète et au pronostic plus sombre. Cette désignation n'est toutefois pas retrouvée ailleurs dans la littérature. En pratique, une atteinte de chaque organe peut virtuellement survenir d'emblée ou au décours de l'évolution (tableau 2).

<ul style="list-style-type: none"> <li>Générales</li> <li><b>Fièvre</b></li> <li><b>Lymphadénopathies</b></li> <li>Musculo-squelettiques</li> <li><b>Arthrites</b></li> <li><b>Arthralgies</b></li> <li>Nodules sous-cutanés</li> <li>Arthropathie de Jaccoud</li> <li><b>Erosions osseuses</b></li> <li><b>Myosite</b></li> <li><b>Myalgies</b></li> <li>Cutanéo-muqueuses</li> <li><b>Tuméfaction des mains (avec doigts en « saucisses »)</b></li> <li><b>Eruptions cutanées</b></li> <li><b>Sclérodactylie</b></li> <li>Calcinose cutanée</li> <li>Ulcérations bucco-génitales</li> <li>Papules de Gottron</li> <li>Alopécie</li> <li>Télangiectasies</li> <li>Rash héliotrope</li> <li>Erythème noueux</li> <li>Ulcérations cutanées vasculitiques</li> <li>Cardiovasculaires</li> <li><b>Phénomènes de Raynaud</b></li> <li><b>Atteinte capillaire</b></li> <li>Obstructions artérielles</li> <li>Phénomènes thrombo-emboliques</li> <li><b>Péricardite</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myocardite</li> <li>Tamponnade</li> <li><b>Prolapsus mitral</b></li> <li>Épaississement mitral</li> <li>Respiratoires</li> <li><b>Diminution de la DLCO</b></li> <li><b>Hypertension artérielle pulmonaire</b></li> <li>Pleurésie, épaississement pleural</li> <li>Pneumopathie interstitielle/fibrose</li> <li>Infiltrats alvéolaires</li> <li>Rénales</li> <li>Glomérulonéphrites</li> <li>Crise rénale hypertensive</li> <li><b>Syndrome néphrotique</b></li> <li>Digestives</li> <li><b>Dysmotilité œsophagienne</b></li> <li>Pseudo-diverticules</li> <li>Malabsorption</li> <li>Pneumatose colique</li> <li>Pancréatite</li> <li>Hépatite auto-immune</li> <li>Neurologiques</li> <li><b>Neuropathie trigéminal</b></li> <li><b>Céphalées</b></li> <li>Méningite aseptique</li> <li>Convulsions</li> <li>Myélite transverse</li> <li>Polyneuropathie périphérique</li> <li>Vasculite rétinienne</li> <li>Syndrome de la queue de cheval</li> </ul>
--	---

(/var/site/storage/images/rms-2433/images/22995\_2.gif/473617-1-fre-

**Tableau 2. Manifestations cliniques dans la connectivite mixte (MCTD).**

CH/22995\_2.gif\_i1140.gif)

#### Atteinte du système musculo-squelettique

Les arthralgies et les arthrites sont retrouvées précocement chez 60% des patients. Elles peuvent constituer un tableau d'arthrite parfois sévère, érosive, déformante et destructive.<sup>11</sup> Des déformations de Jaccoud, des nodules sous-cutanés dans les régions péri-tendineuses des avant-bras et des mains ainsi qu'une calcinose juxta-articulaire sont décrits. L'atteinte musculaire s'exprime fréquemment par des myalgies, auxquelles peut s'adjoindre une véritable myopathie inflammatoire, identique cliniquement et histologiquement à la PM.<sup>8,11</sup>

#### Atteinte cutané-muqueuse

Le phénomène de Raynaud est un symptôme initial presque constant, qui peut conduire à une ischémie sévère, voire à la nécrose digitale.<sup>5</sup> La tuméfaction des mains et l'aspect boudiné des doigts sont fréquents. Des atteintes cutanées ressemblant aux manifestations lupiques sont décrites sous forme de rash malaire, de plaques discoïdes, d'une alopécie et d'ulcérations oro-génitales. La sclérodactylie et la calcinose cutanée ont été rapportées,<sup>8,12</sup> de même qu'un rash violacé héliotrope proche de celui de la DM. Un syndrome sec occulo-buccal survient chez 30% des patients et témoigne de la présence d'un syndrome de Sjögren primaire ou secondaire. Enfin, des ulcères cutanés sur atteinte vasculitique ont été décrits.

#### Atteinte pulmonaire

Une atteinte pulmonaire a été retrouvée chez 85% des 34 patients enrôlés dans une étude prospective déjà ancienne.<sup>13</sup> Cette atteinte peut être asymptomatique ou s'exprimer par une dyspnée, des douleurs pleurétiques, une toux ou des anomalies auscultatoires. La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès.<sup>12-14</sup> Son incidence a été évaluée à 4%<sup>15</sup> et s'explique par une prolifération de l'intima et une hypertrophie de la média des vaisseaux de petit et de moyen calibre.<sup>13,16</sup> La présence d'anticorps antiphospholipides a été identifiée comme un facteur de risque dans le développement de l'HTAP, parallèlement à la présence d'anticorps anti-(U1)-RNP et d'anticorps anti-endothéliaux.<sup>6</sup> Le rôle direct des anticorps anti-(U1)-RNP a aussi été évoqué dans la pathogénie de l'HTAP.<sup>6</sup> D'autres manifestations sont décrites, telles qu'une atteinte pulmonaire interstitielle parfois fibrosante,<sup>8</sup> un épanchement ou un épaississement pleural, des infiltrats alvéolaires ou, dans la majorité des cas, une diminution isolée de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO).<sup>2,13</sup>

#### Atteinte cardiovasculaire

Les manifestations cardiovasculaires de la MCTD sont multiples. La péricardite est la manifestation la plus fréquente puisqu'elle est retrouvée chez 20 à 30% des patients souffrant de MCTD,<sup>5,17</sup> sous forme d'un épaississement ou d'un épanchement péricardique, la plupart du temps sans répercussion hémodynamique, même si la tamponnade a été décrite. L'atteinte myocardique est le plus souvent secondaire à l'hypertension

artérielle pulmonaire, mais il peut s'agir d'une authentique myocardite.<sup>17</sup> Des anomalies électrocardiographiques (**hypertrophies ventriculaire et auriculaire droites**, troubles de la conduction intraventriculaire et auriculo-ventriculaire) sont notées.<sup>17</sup> Un épaississement du feuillet antérieur de la valve mitrale, ressemblant à l'endocardite de Liebman-Sacks, et le prolapsus mitral (présent chez 26% des patients)<sup>17</sup> sont aussi décrits.

Sur le plan vasculaire, la prolifération intimale et l'hypertrophie de la média des vaisseaux de petit à moyen calibre sont classiquement retrouvées dans les séries d'autopsies. Outre l'hypertension artérielle pulmonaire, cette vasculopathie est aussi à l'origine de phénomènes de Raynaud et d'occlusions artérielles digitales conduisant à des nécroses ischémiques,<sup>17</sup> ainsi qu'à l'origine d'une atteinte de l'aorte, des coronaires, des artères rénales et des surrénales.<sup>12</sup> Des anomalies du lit vasculaire sont mises en évidence chez près de 50% des patients à la capillaroscopie.

#### Atteinte rénale

Contrairement à la description initiale de Sharp, l'atteinte rénale n'est pas rare et affecte **10 à 50% des patients** selon les séries.<sup>18</sup> Elle se manifeste plus souvent sous la forme d'une **glomérulonéphrite membraneuse** asymptomatique ou à l'origine d'un syndrome néphrotique.<sup>18</sup> Toutefois, des glomérulonéphrites plus sévères (stades III, IV et V) surviennent chez 11% des patients dans la série de Burdt et coll.<sup>12</sup> L'atteinte vasculaire rénale est aussi liée à une prolifération intimale et peut se compliquer parfois d'une hypertension artérielle maligne et d'une insuffisance rénale aiguë, comparables à la crise rénale aiguë de la sclérodermie.

#### Atteinte gastro-intestinale

Un trouble de la motilité sophagienne semblable à la sclérodermie touche près de 70% des patients souffrant de MCTD, et représente l'atteinte digestive la plus fréquente.<sup>19</sup> Il se manifeste sous la forme d'une **diminution du péristaltisme des deux tiers distaux de l'œsophage** et s'accompagne d'une réduction de la pression du sphincter, parfois à l'origine de **pyrosis, de régurgitations, de dysphagie ou de dyspepsie**. D'autres manifestations ont été décrites, parmi lesquelles figurent un trouble de la motilité intestinale, des sérosites, une vasculite mésentérique à l'origine de **perforations coliques, des pancréatites, un syndrome de malabsorption, des pseudo-diverticules coliques** et une pneumatose colique.<sup>19</sup> Une hépatite ressemblant à **l'hépatite auto-immune**, des présentations proches de la cirrhose biliaire primitive<sup>20</sup> et des associations avec un syndrome de Budd-Chiari ont été décrites.<sup>19</sup>

#### Atteinte neurologique

Près de **25% des patients développent une atteinte neurologique**, le plus souvent caractérisée par une **neuropathie trigéminal**. Les céphalées d'origine vasculaire sont communes, parfois secondaires à une méningite aseptique. Des convulsions, des psychoses ou des hémorragies cérébrales sont rarement rapportées. L'atteinte neurologique périphérique peut être caractérisée par une myélite transverse, un syndrome de la queue de cheval, une vasculite rétinienne ou une polyneuropathie périphérique.

#### Atteinte hématologique

L'anémie est retrouvée dans **75% des cas**,<sup>13</sup> parfois secondaire à une hémolyse avec test de **Coombs positif**. Une **leucopénie/lymphocytopénie** est retrouvée dans **75% des cas** et tend à être corrélée avec le degré d'activité de la maladie.<sup>5,13</sup> La thrombocytopénie et le purpura thrombotique thrombocytopénique sont plus rarement décrits.<sup>5</sup> Une hypergammaglobulinémie et la présence de lymphadénopathies sont également signalées dans une majorité des cas de la série mexicaine de I. Garcia de la Torre et coll.

## CARACTÉRISTIQUES SÉROLOGIQUES ET GÉNÉTIQUES

Le concept central de la MCTD repose sur la réponse immune dirigée contre un constituant du noyau cellulaire, la ribonucléoprotéine U1 (U1-RNP), phénomène qui se traduit par la présence d'anticorps antinucléaires d'aspect moucheté à l'IF et d'anticorps **anti-(U1)snRNP**. Nous savons à présent que cette réponse immune est plus complexe et diversifiée puisque l'on peut détecter dans le sérum de ces patients non seulement des anticorps dirigés contre les (U1)-RNPs, **mais aussi contre le (U1)ARN** et contre **d'autres RNP**. Cette réponse immune constitue un profil sérologique distinct de ceux retrouvés dans les autres connectivites.

De manière schématique, les RNP sont formées d'une association d'acides ribonucléiques (ARN) et de polypeptides, et sont impliquées dans la maturation de l'ARN pré-messager dans le noyau cellulaire (*splicing*). Elles constituent ce que les Anglo-Saxons nomment le **spliceosome**. On reconnaît plusieurs types de RNP : d'une part les **snRNP (small nuclear ribonucleoproteins)**, auxquelles appartiennent les **(U1)snRNP** et les protéines du **système de Smith (Sm)**, et d'autre part les **hnRNP (heterogen nuclear RNPs)** (fig. 1). Les anticorps anti-(U1)snRNP de la MCTD sont ainsi dirigés contre les (U1)snRNP, mais plus spécifiquement contre trois protéines qui les constituent : *la protéine 70 kD* (auparavant

dénommée 68 kD), la protéine A et la protéine C. Ces polypeptides sont associés à l'(U1)-ARN, qui peut faire lui-même l'objet d'une réponse immune spécifique. Enfin, plusieurs protéines participent au système Sm : les protéines B1/B2, D1-3, E, F et G, qui sont liées au (U1)-ARN mais aussi aux (U2), (U4), (U5) et (U6)-ARN.

Dans la MCTD, les caractéristiques sérologiques sont donc en rapport avec une réponse immune dirigée contre le spliceosome, mais cette réponse est bien distincte de celles retrouvées dans les autres connectivites (tableau 3) :

I Titre élevé d'anticorps anti-(U1)snRNP d'isotype IgG uniquement, alors que les isotypes IgG et IgM sont retrouvés dans le LES. Les anticorps sont dirigés, dans la MCTD, contre les protéines 70 kD (hautement spécifique), A (et C).<sup>3,21</sup> L'épitope reconnu sur la protéine A est d'ailleurs distinct de celui reconnu chez les patients lupiques.<sup>10,22</sup>

I Anticorps anti-(U1)snARN d'isotypes IgG et IgM,<sup>23</sup> dont la présence est corrélée avec le degré d'activité de la maladie<sup>24</sup> et une présentation clinique typique de MCTD.<sup>25</sup>

I Anticorps anti-hnRNP-A2, reconnaissant un épitope majeur distinct de celui reconnu par les anticorps anti-hnRNP-A2 du LES et de la PR.<sup>26</sup>

I Anticorps anti-protéines B1/B2 du système de Smith, d'isotype IgM. Le switch ou changement de classe des IgM au profit d'IgG se manifeste par des symptômes plus évocateurs de lupus chez des patients initialement diagnostiqués comme MCTD.

#### A. Auto-anticorps «spécifiques» de la MCTD

- Anticorps anti-(U1)snRNP 70kD, A et C, isotypes IgG
- Anticorps anti-(U1)ARN, isotypes IgG et IgM
- Anticorps anti-hnRNP-A2 (épitope spécifique)
- Anticorps anti-(U1)snRNP B<sub>1</sub>/B<sub>2</sub> d'isotypes IgM (système Sm)

#### B. Autres auto-anticorps

- Facteur rhumatoïde
- Anticorps anti-cellules endothéliales
- Anti-cardiolipines bêta-2 GP1 indépendantes
- Anticorps anti-fibrilline

#### C. Réponse cellulaire T

- Lymphocytes T, de type helper, réactifs aux (U1)snRNPs

#### D. Associations HLA

- HLA DR4 et HLA DR2

(/var/site/storage/images/rms-2433/images/22995\_3.gif/473623-1-fre-CH/22995\_3.gif\_i1140.gif)

Tableau 3. Caractéristiques sérologiques, biologiques et génétiques de la MCTD.

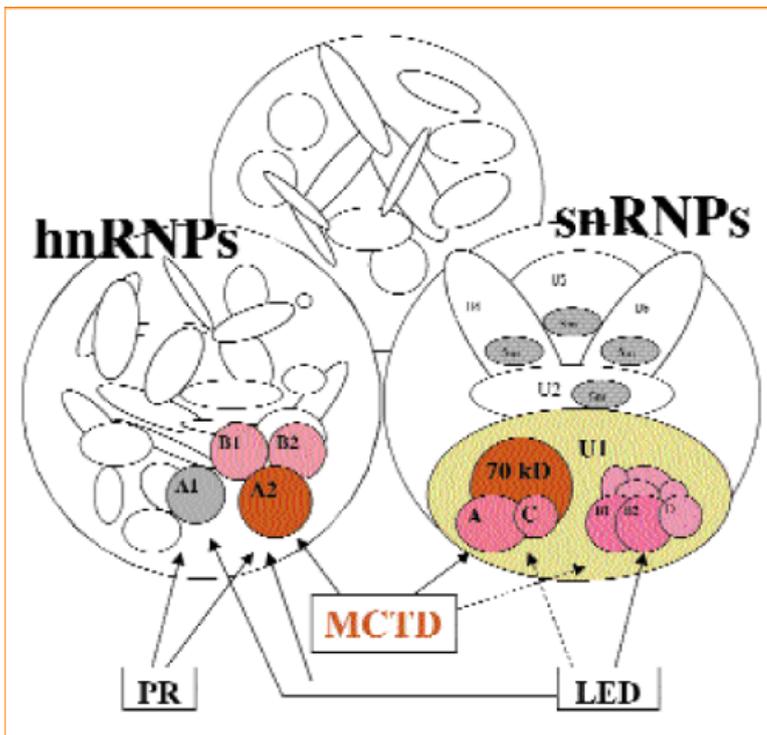
De manière intéressante, cette réponse immune dirigée contre les constituants du spliceosome n'est pas le fait exclusif de la MCTD puisqu'elle se retrouve aussi dans le LES et la PR (fig. 1). Toutefois, à chaque connectivite correspond une réponse immune et un profil sérologique relativement distincts.<sup>3</sup>

I Auto-anticorps dirigés contre les (U1)snRNP (protéines 70 kD et A) et contre un épitope spécifique de la hnRNP-A2 dans la MCTD.

I Auto-anticorps dirigés contre le système Sm et contre un autre épitope de la hnRNP dans le LES.

I Auto-anticorps dirigés contre les hnRNP dans la PR.

Bon nombre d'autres auto-anticorps sont parallèlement retrouvés chez les patients souffrant de MCTD, parmi lesquels le facteur rhumatoïde (50% des cas), des anticellules endothéliales<sup>27</sup> et des anticardiolipines indépendantes des bêta2-glycoprotéines 1.<sup>28</sup> Des anticorps anti-fibrillines sont aussi significativement augmentés chez certains patients souffrant de MCTD.<sup>29</sup>



(/var/site/storage/images/rms-2433/images/22995\_4.gif/473629-1-

Fig. 1. Auto-immunité contre le spliceosome, représentation schématique.

(D'après J. S. Smolen et coll.).

fre-CH/22995\_4.gif\_i1140.gif)

## ASPECTS IMMUNOPATHOGÉNIQUES

L'initialisation de la réponse immune B implique une dépendance vis-à-vis des lymphocytes T. Cette dépendance s'exprime d'une manière spécifique puisque des lymphocytes T réactifs aux snRNP 70kD, B et D ont été retrouvés parallèlement à la présence d'anticorps anti-snRNP. Ces lymphocytes T présentent un phénotype *helper* (CD4+, CD3+, exprimant les TCR a/b de surface) et produisent des cytokines jouant un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire B (IFN-g, IL-4, IL-6 et IL-10).<sup>30</sup> L'initialisation de cette réponse immune est probablement liée à une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux. En ce sens, l'association étroite entre le développement d'anticorps anti-(U1)snRNP 70 kD et la présence de HLA DR4 et DR2 a été clairement démontrée chez 85% des patients souffrant de MCTD.<sup>7,25,31</sup> De même, il a été démontré que 95% des patients porteurs d'anticorps anti-(U1)-RNP et d'anti-(U1)-ARN possédaient un HLA DR4 ou DR2.<sup>25</sup> D'autres associations positives ont encore été mises en évidence récemment par A.B. Hassan et coll. (MICA 4/HLA-DRB1\*04/TNF1) dans une population suédoise de patients souffrant de MCTD.<sup>32</sup> Le rôle d'auto-antigènes modifiés est aussi évoqué dans la pathogenèse de la réponse immune contre les (U1)-RNP. En effet, le peptide (U1)-70kD s'avère posséder un potentiel immunogénique important. Enfin, le rôle d'agents viraux a été suggéré dans la pathogenèse de la MCTD, voire un effet direct des gènes de régulation rétroviraux, puisqu'une homologie de séquence entre des peptides du spliceosome et certains peptides viraux a été démontrée (*molecular mimicry*).<sup>33</sup>

## COMPLICATIONS, MORBIDITÉ ET MORTALITÉ

Contrairement à la description initiale de G. C. Sharp, la MCTD n'est pas une maladie bénigne puisqu'elle touche le plus souvent des organes vitaux tels que le poumon, le cur, le SNC et/ou les reins. Son taux de mortalité s'élève tout au moins au niveau de celui du LES,<sup>3</sup> variant de 4 à 28% selon les séries.<sup>11,12,34,35</sup> Ce taux est influencé en premier lieu par le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire, rapporté chez 64% des patients décédés dans la série de Burdt et coll.,<sup>12</sup> et semble corrélé positivement avec la présence de phénomènes de Raynaud sévères. En fait, le pronostic est influencé par la survenue de complications neurologiques (atteintes du SNC), rénales (GN de stade III, IV et V) et pulmonaires (HTAP) dans 17%, 11% et 23% des cas respectivement, l'évolution d'une arthrite destructrice pouvant assombrir encore le pronostic fonctionnel. D'autres atteintes sévères sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante : syndrome néphrotique, crise rénale de type sclérodermique, accident vasculaire cérébral, atteinte myocardique (cur pulmonaire chronique secondaire à l'hypertension artérielle

pulmonaire mais aussi myocardite), événements thrombo-emboliques liés à des anticorps anticardiolipines, artérite mésentérique avec perforation colique, hépatite auto-immune (rarement compliquée d'une encéphalopathie hépatique), purpura thrombotique thrombocytopenique,<sup>36</sup> et, enfin, des infections diverses liées ou non à une immunosuppression thérapeutique.

## EVOLUTION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET STABILITÉ DE LA MALADIE DANS LE TEMPS

De nombreuses études longitudinales se sont intéressées au devenir des patients souffrant d'une MCTD. L'une des plus récentes fournit un suivi de 47 patients sur une période allant de 3 à 29 ans ( $15 \pm 8$  ans), dont le diagnostic, pour 23% d'entre eux, a été posé dans l'enfance.<sup>12</sup> Dans ce collectif, 23 des 27 patients testés (85%) se sont révélés porteurs soit d'un HLA-DR4, soit d'un HLA-DR2. Tous les patients exprimaient des anticorps anti-RNP (anti-(U1)snRNP 70 kD, et dans une moindre mesure anti-A et anti-C), alors que les anticorps anti-(U1)-ARN étaient retrouvés chez 89% des patients durant les périodes d'activité de la maladie.

### Evolution clinique

Dans cette étude, un tableau clinique typique de MCTD se constitue avec le temps : lors de la présentation initiale, les phénomènes de Raynaud touchent 74% des patients, les polyarthralgies/artrites 68%, une tuméfaction des mains 45%, un rash cutané 13% et des pleurites/péricardites 19% des patients. Ce tableau clinique se complète en cours d'évolution puisque les phénomènes de Raynaud et les polyarthrites sont retrouvés chez 96% des patients lors de la dernière évaluation ; la tuméfaction des mains, la myosite, l'hypomotilité sophagienne et l'atteinte pulmonaire sont alors retrouvées chez 66% des patients. De plus, un rash cutané touche 53% des patients, une sclérodactylie 49%, une atteinte du SNC 17%, une atteinte rénale 11% (glomérulonéphrite) et l'hypertension artérielle pulmonaire 23% des patients.

### La MCTD évolue rarement vers d'autres connectivites

Contrairement aux résultats rapportés dans des études plus anciennes,<sup>37</sup> Burdt et coll. démontrent que la MCTD n'évolue que rarement vers une autre connectivite.<sup>12</sup> En effet, dans ce papier, aucun des 47 patients, suivis de manière prospective, n'a évolué vers une sclérodermie ou un LES. Ces constatations corroborent les conclusions d'autres études de follow-up menées chez des patients porteurs d'anticorps anti-(U1)-RNP et chez qui le diagnostic de MCTD avait été retenu : seuls deux patients sur 40 ont évolué vers une autre connectivite dans l'étude de P. B Frandsen et coll.,<sup>38</sup> sur une période moyenne de 7,1 ans (un LES et une sclérodermie), alors qu'aucun cas n'est signalé dans l'étude de I. Lundberg et coll.<sup>21</sup>

### Evolution des paramètres sérologiques

Le titre des anti-(U1)snRNP 70kD et des anti-(U1)-ARN diminue de manière significative dans le groupe de patients en rémission clinique, alors que les titres restent inchangés dans le groupe de patients qui vont décéder.<sup>12</sup> Mais surtout, le suivi sérologique de ces patients démontre pour la première fois qu'il existe des modifications de la réactivité des anticorps contre les snRNP, modifications liées au phénomène de «diffusion» ou d'extension de l'épitope reconnu par l'anticorps (*epitope spreading*). Cette extension se manifeste ainsi par une réduction des anti-(U1)snRNP 70kD, A, B<sub>1</sub>/B<sub>2</sub>, C et D au profit d'autres réactivités (*intramolecular spreading of autoantibody reactivity*), suivie d'une disparition de tous les anticorps anti-snRNP chez la plupart des patients en rémission prolongée. Cette disparition s'explique par un phénomène de «contraction» de l'épitope (*epitope contraction*), aboutissant à l'exclusion du site antigénique et, *in fine*, à la disparition des anticorps anti-snRNP.<sup>4,12</sup>

## CONCLUSION

La connectivite mixte est une maladie auto-immune systémique qui, par définition, intègre des signes et symptômes cliniques d'autres connectivites (LES, Scl, PR et DM/PM). Elle s'associe à des titres souvent (très) élevés d'anticorps dirigés contre les ribonucléoprotéines (anti-RNP), condition *sine qua non* au diagnostic. La spécificité des anti-RNP semble dirigée de manière spécifique contre une partie du *spliceosome* : l'(U1)-snRNP (70kD, A et C), l'(U1)-ARN et un épitope distinct de la hnRNP-A2. Sur le plan clinique, le tableau «typique» s'exprime dans la majorité des cas par des phénomènes de Raynaud, des arthralgies/artrites, une myosite, une sclérodactylie et une tuméfaction des mains, auxquels s'ajoutent une fréquente hypomotilité sophagienne et une atteinte respiratoire. Le pronostic de la MCTD est assombri par une mortalité pouvant atteindre 28%, mortalité qui s'avère liée en grande partie au développement d'une hypertension artérielle pulmonaire sur une vasculopathie proliférative (prolifération de l'intima et hypertrophie de la média des vaisseaux de petit et moyen calibre). Enfin, l'association étroite entre MCTD, l'expression de HLA spécifiques (DR4 et DR2) et l'implication conjointe d'une réponse immune «B et T-médiée» sont des arguments pour suspecter une implication d'auto-antigènes modifiés et/ou d'antigènes d'origine infectieuse.

## Bibliographie

- 1 Venables PJ. Undifferentiated connective tissue diseases : Mixed or muddled ? *Lupus* 1998 ; 7 : 73-4.
- 2 Black C, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease - goodbye to all that. *Br J Rheumatol* 1992 ; 31 : 695-700.
- 3 Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease : To be or not to be ? *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 768-77.
- 4 Sharp GC. MCTD : A concept which stood the test of time. *Lupus* 2002 ; 11 : 333-9.
- 5 Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. 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.
- 6 Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol* 2000 ; 12 : 386-90.
- 7 Alarcon-Segovia D. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. *Clin Dermatol* 1994 ; 12 : 309-16.
- 8 Farhey Y, Hess EV. Mixed connective tissue disease. *Arthritis Care Res* 1997 ; 10 : 333-42.
- 9 Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 2055-62.
- 10 Lundberg I, Nyman U, Pettersson I, Hedfors E. Clinical manifestations and anti-(U1)snRNP antibodies : A prospective study of 29 anti-RNP antibody positive patients. *Br J Rheumatol* 1992 ; 31 : 811-7.
- 11 Piirainen HI. Patients with arthritis and anti-U1-RNP antibodies : A 10-year follow-up. *Br J Rheumatol* 1990 ; 29 : 345-8.
- 12 Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease : Longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 899-909.
- 13 Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984 ; 63 : 92-107.
- 14 Kasukawa R, Nishimaki T, Takagi T, et al. Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Clinical analysis of sixty patients in multi-institutional study. *Clin Rheumatol* 1990 ; 9 : 56-62.
- 15 Prakash UB, Luthra HS, Divertie MB. Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc* 1985 ; 60 : 813-21.
- 16 Hosoda Y, Suzuki Y, Takano M, Tojo T, Homma M. Mixed connective tissue disease with pulmonary hypertension : A clinical and pathological study. *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 826-30.
- 17 Alpert MA, Goldberg SH, Singen BH, et al. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 1983 ; 68 : 1182-93.
- 18 Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease : A longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986 ; 16 : 135-45.
- 19 Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 1232-8.
- 20 Marshall JB, Ravendhran N, Sharp GC. Liver disease in mixed connective tissue disease. *Arch Intern Med* 1983 ; 143 : 1817-8.
- 21 Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 1511-9.
- 22 Vlachoyiannopoulos PG, Guialis A, Tzioufas G, Moutsopoulos HM. Predominance of IgM anti-U1RNP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 534-41.
- 23 Deutscher SL, Keene JD. A sequence-specific conformational epitope on U1 RNA is recognized by a unique autoantibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 3299-303.
- 24 Hoet RM, Koornneef I, de Rooij DJ, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Changes in anti-U1 RNA antibody levels correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 1202-10.
- 25 Hoffman RW, Sharp GC, Deutscher SL. Analysis of anti-U1 RNA antibodies in patients with connective tissue disease. Association with HLA and clinical manifestations of disease. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1837-44.
- 26 Skriner K, Sommergruber WH, Tremmel V, 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.
- 27 Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. *Intern Med* 1999 ; 38 : 386-93.
- 28 Mendonca LL, Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. Most anticardiolipin antibodies in mixed connective tissue disease are beta2-glycoprotein independent. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 189-90.
- 29 Tan FK, Arnett FC, Antohi S, et al. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol* 1999 ; 163 : 1066-72.
- 30 Holyst MM, Hill DL, Hoch SO, Hoffman RW. 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.
- 31 Black CM, Maddison PJ, Welsh KI, et al. HLA and immunoglobulin allotypes in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 131-4.
- 32 Hassan AB, Nikitina-Zake L, Padyukov L, et al. MICA4/HLA-DRB1\*04/TNF1 haplotype is associated with mixed connective tissue disease in Swedish patients. *Hum Immunol* 2003 ; 64 : 290-6.
- 33 Curtis HA, Singh T, Newkirk MM. Recombinant cytomegalovirus glycoprotein gB (UL55) induces an autoantibody response to the U1-70 kDa small nuclear ribonucleoprotein. *Eur J Immunol* 1999 ; 29 : 3643-53.
- 34 Garcia de la Torre I, Salazar-Paramo M, Salmon de la Torre G. Mixed connective tissue disease. A clinico-serological study of 17 cases. *Mol Biol Rep* 1996 ; 23 : 153-7.
- 35 Gendi NS, Welsh KI, Van Venrooij WJ, et al. 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 Kato A, Suzuki Y, Fujigaki Y, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int* 2002 ; 22 : 122-5.
- 37 van den Hoogen FH, Spronk PE, Boerbooms AM, et al. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheumatol* 1994 ; 33 : 1117-20.
- 38 Frandsen PB, Kriegbaum NJ, Ullman S, et al. Follow-up of 151 patients with high-titer U1RNP antibodies. *Clin Rheumatol* 1996 ; 15 : 254-60.
- 

## Contact auteur(s)

Drs Etienne Perrin,  
Annette Leimgruber,  
Pierre-Alexandre Bart et  
Pr François Spertini  
Service d'immunologie et d'allergie  
CHUV  
1011 Lausanne  
etienne.perrin@chuv.hospvd.ch  
pierre-alexandre.bart@chuv.hospvd.ch