

Connectivite Mixte : mise au point

(article paru dans la revue Médecine & Hygiène du mois d'avril 2003)

Etienne Perrin, Annette Leimgruber, François Spertini et

Pierre-Alexandre Bart

Correspondance :

Dr P.-A. Bart

Service d'immunologie et d'allergie

Av. du Bugnon 46

1011 Lausanne – CHUV

Téléphone : 021 314 05 65. Téléfax : 021 314 07 91

Courriers électroniques :

etienne.perrin@chuv.hospvd.ch

pierre-alexandre.bart@chuv.hospvd.ch

Résumé

La Connectivite Mixte (*Mixed Connective Tissue Disease – MCTD*) est une maladie auto-immune systémique, dont l'étiopathogénie reste encore largement incomprise. Elle est caractérisée par une réponse immune 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.

Mots-clés : connectivite mixte, anticorps anti-nucléaires, ribonucléoprotéines, maladies systémiques

Abstract

Mixed connective tissue disease (MCTD) belongs to the group of systemic autoimmune diseases whose etiopathogenicity is not clearly understood. The main characteristics of MCTD reside in biological (in particular the presence of antibodies directed against nuclear components (ribonucleoproteins – RNP)) and clinical aspects (patients may display clinical features also consistent with systemic lupus erythematosus (SLE), scleroderma (Scl), rheumatoid arthritis (AR) or dermatomyositis/polymyositis (DM/PM)). Major clinical criteria in MCTD are Raynaud's phenomenon, swollen hands (puffy fingers), acrosclerosis and synovitis. This pattern is often associated with systemic involvement which sometimes is very serious, such as pulmonary hypertension.

In this short article, we want to put MCTD in its particular place among other types of connective tissue diseases and summarize clinical, serological and genetic elements, specific to this *mixed* connective tissue disease.

Key words : mixed connective tissue disease, antinuclear antibodies, ribonucleoproteins, diffuse connective tissue diseases

Connectivite Mixte : mise au point

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 frustrées pour être rattachées à l'une ou à l'autre de ces entités¹. 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 (RN). 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 ici²⁻⁴. 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.

1. Considérations générales

Décrite initialement par G.-C. Sharp en 1972⁵, 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)⁶. Elle touche la femme de manière prédominante (sex-ratio femme:homme de 16 à 79:1^{7,8}), 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:

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

2. Critères diagnostiques

Depuis sa description initiale, plusieurs ensembles de critères diagnostics ont été utilisés. En 1996, J.-M. Amigues et al.⁹ ont comparé 4 ensembles de critères diagnostics. Les conclusions de cette étude ont mis en exergue la (meilleure) performance des critères formulés par Alarcon-Segovia et Villaréal (**Table 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 spécificité⁹.

Les critères de classification selon Alarcon-Segovia incluent :

- 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^{3, 10}),
condition sine qua non
- 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).

3. 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^{8,11}. 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 (**Table 2**).

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 destructive¹¹. 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^{8,11}.

Atteinte cutané-muqueuse

Le phénomène de Raynaud est un symptôme initial presque constant, qui peut conduire à une ischémie sévère, voire à la nécrose digitale⁵. 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 alopecie et d'ulcérations oro-génitales. La sclérodactylie et la calcinose cutanée ont été rapportées^{8,12}, 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 ancienne¹³. Cette atteinte peut être asymptomatique ou s'exprimer par une dyspnée, des douleurs pleuritiques, une toux ou des anomalies auscultatoires. La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès¹²⁻¹⁴. Son incidence a été évaluée à 4%¹⁵ et s'explique par une prolifération de l'intima et une hypertrophie de la média des vaisseaux de petit et de moyen calibre^{13,16}. La présence d'anticorps anti-phospholipides 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-endothéliaux⁶. Le rôle direct des anticorps anti-(U1)-RNP a aussi été évoquée dans la pathogénie de l'HTAP⁶. D'autres manifestations sont décrites, telles qu'une atteinte pulmonaire interstitielle parfois fibrosante⁸, 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)^{2,13}.

Atteinte cardio-vasculaire

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^{5,17}, sous forme d'un épaissement 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 myocardite¹⁷. Des anomalies électrocardiographiques (hypertrophie ventriculaire et auriculaire droites, troubles de la conduction intra-ventriculaire et auriculo-ventriculaire) sont notées¹⁷. Un épaissement du feuillet antérieur de la valve mitrale, ressemblant à l'endocardite de Liebman-Sacks, et le prolapsus mitral (présent chez 26% des patients)¹⁷ 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 ischémiques¹⁷, ainsi qu'à l'origine d'une atteinte de l'aorte, des coronaires, des artères rénales et des surrénales¹². 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 séries¹⁸. Elle se manifeste plus souvent sous la forme d'une glomérulonéphrite membraneuse asymptomatique ou à l'origine d'un syndrome néphrotique¹⁸. Toutefois, des glomérulonéphrites plus sévères (stade III, IV et V) surviennent chez 11% des patients dans la série de Burdt et al.¹². 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 oesophagienne semblable à la sclérodermie touche près de 70% des patients souffrant de MCTD, et représente l'atteinte digestive la plus fréquente¹⁹. Il se manifeste sous la forme d'une diminution du péristaltisme des deux-tiers distaux de l'oesophage 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 colique¹⁹. Une hépatite ressemblant à l'hépatite auto-immune, des présentations proches de la cirrhose biliaire primitive²⁰ et des associations avec un syndrome de Budd-Chiari ont été décrites¹⁹.

Atteinte neurologique

Près de 25% des patients développent une atteinte neurologique, le plus souvent caractérisée par une neuropathie trigéminal. Les céphalées d'origine vasculaire son 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 cas¹³, 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^{5,13}. La thrombocytopénie et le purpura thrombotique thrombocytopénique sont plus rarement décrits⁵. 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 al.

4. 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 anti-nucléaires 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)RNA et contre d'autres RNPs. Cette réponse immune constitue un profil sérologique distinct de ceux retrouvés dans les autres connectivites.

De manière schématique, les RNPs sont formées d'une association d'acides ribonucléiques (RNA) et de polypeptides, et sont impliquées dans la maturation du RNA pré-messager dans le noyau cellulaire (*splicing*). Elles constituent ce que les anglo-saxons nomment le « *spliceosome* ». On reconnaît plusieurs types de RNPs : d'une part les **snRNPs** (pour *small nuclear ribonucleoproteins*), auxquelles appartiennent les (U1)snRNPs et les protéines du système de Smith (Sm), et d'autre part les **hnRNPs** (pour *heterogen nuclear RNPs*) (**Figure 1**). Les anticorps anti-(U1)snRNP de la MCTD sont ainsi dirigés contre les (U1)snRNPs, 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)-RNA, 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)-RNA mais aussi aux (U2), (U4), (U5) et (U6)-RNAs.

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 (Table 3) :**

- **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)^{3,21}. L'épitope reconnu sur la protéine A est d'ailleurs distinct de celui reconnu chez les patients lupiques^{10,22}

- **Anticorps anti-(U1)snRNA d'isotypes IgG et IgM²³**, dont la présence est corrélée avec le degré d'activité de la maladie²⁴ et une présentation clinique typique de MCTD²⁵.
- **Anticorps anti-hnRNP-A2**, reconnaissant un épitope majeur **distinct** de celui reconnu par les anticorps anti-hnRNP-A2 du LES et de la PR²⁶.
- **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 patient initialement diagnostiqués comme 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 (**Figure 1**). Toutefois, à chaque connectivite correspond une réponse immune et un profil sérologique relativement distincts³:

- Auto-anticorps dirigés contre les (U1)snRNPs (protéines 70 kD et A) et contre un épitope spécifique de la hnRNP-A2 dans la **MCTD**.
- Auto-anticorps dirigés contre le système Sm et contre un autre épitope de la hnRNPs dans le **LES**.
- Auto-anticorps dirigés contre les hnRNPs 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 anti-cellules endothéliales²⁷ et des anticardiolipines indépendantes des bêta-2-glycoprotéines 1²⁸. Des anti-fibrilline sont aussi significativement augmentés chez certains patients souffrant de MCTD²⁹.

5. 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 α/β de surface) et produisent des cytokines jouant un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire B (IFN γ , IL4, IL6 et IL10)³⁰. **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^{7,25,31}. De même, il a été démontré que 95% des patients porteurs d'anticorps anti-(U1)-RNP et d'anti-(U1)-RNA possédaient un HLA DR4 ou DR2²⁵. D'autres associations positives ont encore été mises en évidence récemment par A.B. Hassan et al. (MICA 4/HLA-DRB1*04/TNF1) dans une population suédoise de patients souffrant de MCTD³². **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*)³³.

6. 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 cœur, le SNC et/ou les reins. Son **taux mortalité** s'élève tout au moins au niveau de celui du LES³, **variant de 4 à 28%** selon les séries^{11,12,34,35}. 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 al.¹², et semble-t-il 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 (cœur 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 thrombocytopénique³⁶ et, enfin, des infections diverses liées ou non à une immunosuppression thérapeutique.

7. 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 +/- 8 ans), dont le diagnostic, pour 23% d'entre eux, était posé dans l'enfance¹².

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-U1snRNP 70 kD, et dans une moindre mesure anti-A et anti-C), alors que les anticorps anti-(U1)-RNA étaient retrouvés chez 89% des patients durant les périodes d'activité de la maladie.

a) 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/arthrites 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 oesophagienne 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.

b) La MCTD évolue rarement vers d'autres connectivites : contrairement aux résultats rapportés dans des études plus anciennes³⁷, Burdt et al. démontrent que **la MCTD n'évolue que rarement vers une autre connectivite**¹². En effet, dans ce papier, aucun patient n'évolue vers une sclérodermie ou un LES sur les 47 suivis de manière prospective. 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 al.³⁸, 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 al.²¹.

c) Evolution des paramètres sérologiques : Le titre des anti-(U1)snRNP 70kD et des anti-(U1)-RNA 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 décéder¹². 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, B1/B2, 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^{4,12}.

8. Conclusions

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)-RNA 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 oesophagienne 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.

Références

- 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. **Burdet MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. 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, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, 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, Miyawaki S, Yokohari R, Tsunematsu T. 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, Singsen BH, Durham JB, Sharp GC, Ahmad M, et al. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 1983; 68:1182-93.
18. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio FP, Jr., Massry SG. 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, Winship DH, Winn D, Treadwell EL, 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 U S A* 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, Fischer I, Barta A, Smolen JS, 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, Saito S, Mirarchi A, Spiera H, 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, Bernstein R, Woodrow JC, Pereira RS. HLA and immunoglobulin allotypes in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1988; 31:131-4.

32. Hassan AB, Nikitina-Zake L, Padyukov L, Karlsson G, Gupta M, Lundberg IE, 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, Vancheeswaran R, Gilroy J, Black CM. 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, Yamamoto T, Yonemura K, Miyajima H, 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, Bootsma H, de Rooij DJ, Kallenberg CG, 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, Hoier-Madsen M, Wiik A, Halberg P. Follow-up of 151 patients with high-titer U1RNP antibodies. *Clin Rheumatol* 1996; 15:254-60.

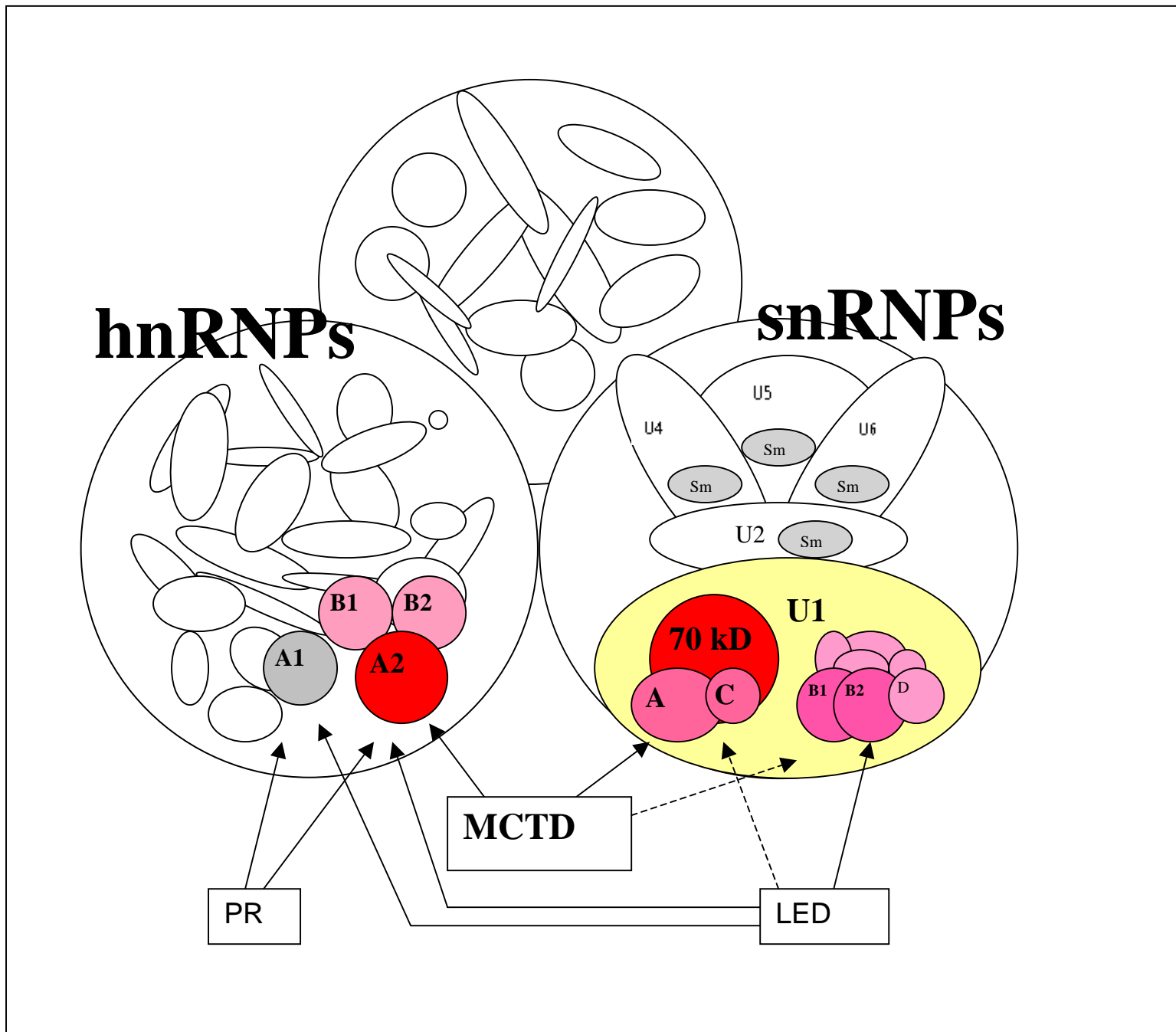


Figure 1. Auto-immunité contre le *spliceosome*.
 Représentation schématique (d'après J.S. Smolen et al.)

Critères diagnostiques de la MCTD Alarcon-Segovia et Villaréal (1987)	
A.	<p><u>Sérologiques</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Titres élevés d'anticorps anti- RNP (> 1 :1600 en hémagglutination)
B.	<p><u>Cliniques</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Œdème des mains 2. Synovites 3. Myosite (histologique ou biologique) 4. Phénomène de Raynaud 5. Acrosclérose, avec ou sans sclérose systémique proximale
<p><u>Sont requis pour le diagnostic :</u></p> <p>Critère sérologique et au moins 3 critères cliniques, incluant soit myosite, soit synovites.</p> <p>(<u>Exception</u> : la triade <i>œdème des mains, myosite, phénomène de Raynaud</i> nécessite un 4^{ème} critère clinique)</p>	

Table 1. Critères diagnostiques, tirés de Y. Farhey et E. Hess

Manifestations cliniques dans la Connectivite Mixte (MCTD)

Générales

Fièvre

Lymphadénopathies

Musculo-squelettiques

Arthrites

Arthralgies

Nodules sous cutanés

Arthropathie de Jaccoud

Erosions osseuses

Myosite

Myalgies

Cutanéo-muqueuses

Tuméfaction des mains (avec doigts en « saucisses »)

Eruptions cutanées

Sclérodactylie

Calcinose cutanée

Ulcérations bucco-génitales

Papules de Gottron

Alopécie

Télangiectasies

Rash héliotrope

Erythème noueux

Ulcérations cutanées vasculitiques

Cardio-vasculaires

Phénomènes de Raynaud

Atteinte capillaire

Obstructions artérielles

Phénomènes thrombo-emboliques

Péricardite

Myocardite

Tamponnade

Prolapsus mitral

Epaississement mitral

Respiratoires

Diminution de la DLCO

Hypertension artérielle pulmonaire

Pleurésie, épaissement pleural

Pneumopathie intersticielle/fibrose

Infiltrats alvéolaires

Rénales

Glomérulonéphrites

Crise rénale hypertensive

Syndrome néphrotique

Digestives

Dysmotilité oesophagienne

Pseudo-diverticules

Malabsorption

Pneumatose colique

Pancréatite

Hépatite auto-immune

Neurologiques

Neuropathie trigéminal

Céphalées

Méningite aseptique

Convulsions

Myélite transverse

Polyneuropathie périphérique

Vasculite rétinienne

Syndrome de la queue de cheval

Table 2. Manifestations cliniques de la MCTD

Eléments sérologiques, biologiques et génétiques dans la MCTD

A. Auto-anticorps « spécifiques » de la MCTD

Anticorps **anti-(U1)snRNP 70kD**, A et C, isotypes **IgG**
Anticorps **anti-(U1)RNA**, isotypes IgG et IgM
Anticorps **anti-hnRNP-A2 (épitope spécifique)**
Anticorps anti-(U1)snRNP B/B' d'isotypes IgM (système Sm)

B. Autres auto-anticorps

Facteur rhumatoïde
Anticorps anti-cellules endothéliales
Anticardiolipines 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

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