



PANORAMA DES CONNECTIVITES EN MEDECINE INTERNE AU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE-HUBERT KOUTOUKOU MAGA DE COTONOU

Agbodande Kouessi Anthelme¹, Prudencio Roberto Dossou Tores¹, Azon-Kouanou Angèle¹, Wanvoegbe Armand², Cossou-Gbeto Crésent¹, Zannou Djimon Marcel¹, HOUNGBE Fabien¹.

1- Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou (Bénin)

2- Centre Hospitalier Départemental de Ouémé Plateau

Auteur correspondant : AGBODANDE Kouessi Anthelme, email : agbotem@yahoo.fr; Tel : +229 64701209

RESUME

Introduction : Les connectivites sont peu diagnostiquées en Afrique au sud du Sahara probablement en raison d'une insuffisance de couverture du continent en service spécialisés. Il est nécessaire d'établir des politiques de dépistages

Objectif : Etablir le panorama des connectivites dans un service de médecine interne après la réorganisation de sa prise en charge

Méthode : Il s'agit d'une étude transversale descriptive qui a eu pour cadre le service de médecine interne du CNHU-HKM de Cotonou. L'étude a couvert une période 91 mois allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 août 2017. Les variables étudiées étaient les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques au moment du diagnostic de connectivite.

Résultats : 18 patients ont été inclus sur les 2219 patients suivis pendant la période d'étude soit une fréquence hospitalière de 0,8%. Le sex ratio était de 0,26 et l'âge moyen de 35,3±11,5 ans.

Les connectivites identifiées au cours de la période d'étude étaient principalement le Lupus érythémateux systémique (77,8%), les connectivites indifférenciées (11,1%) et la sclérodermie (5,6%). Les manifestations cliniques étaient dominées par les manifestations ostéo-articulaires (77,8%), cutanéomucosales (61,1%) et hématologiques (55,6%). Le profil immunologique des patients était dominé par les antiRNP, les antiSm, anti-SSA et antinucléosome.

Conclusion : les connectivites sont peu fréquentes en Médecine interne au Bénin et sont majoritairement représentées par le lupus. Des études multicentriques sont nécessaires afin de déterminer un panorama plus représentatif.

Mots clés : panorama, connectivites, médecine interne, Cotonou

ABSTRACT

Introduction: Connective diseases are poorly diagnosed in sub-Saharan Africa, probably due to insufficient coverage of the continent in specialized medical services. There is a need to establish screening policies

Objective: To establish the panorama of connectivity in an internal medicine department after the reorganization of its management

Method: This is a descriptive cross-sectional study conducted within the framework of the internal medicine department of the CNHU-HKM in Cotonou. The study covered a period of 91 months from January 1, 2010 to August 31, 2017. The variables studied are the socio-demographic, clinical and biological characteristics at the time of diagnosis of connective tissue disease.

Results: 18 patients were included out of 2219 patients followed during the study period, representing a hospital frequency of 0.8%. The sex ratio was 0.26 and the average age was 35.3±11.5 years.

Connective diseases identified during the study period were mainly systemic lupus erythematosus (77.8%), undifferentiated connective tissue diseases (11.1%) and scleroderma (5.6%). Clinical manifestations were dominated by osteo-articular (77.8%), cutaneous mucosal (61.1%) and hematological (55.6%) manifestations. The immunological profile of patients was dominated by antiRNP, antiSm, anti-SSA and antinucleosome.

Conclusion: Connective diseases are not very frequent in Internal Medicine in Benin and are mainly represented by lupus. Multi-centre studies are needed to determine a more representative panorama.

Keywords: panorama, connective tissue disease, internal medicine, Cotonou

INTRODUCTION

Les connectivites, constituent un ensemble hétérogène de maladies liées à une atteinte immunologique et inflammatoire du tissu conjonctif et du collagène [1]. Ces affections sont peu connues en Afrique au sud du Sahara en raison de la relative rareté de ces pathologies,

probablement liées à une insuffisance de couverture du continent en service spécialisés [1].

Au Burkina Faso, une étude réalisée en 2008 dans un service de rhumatologie montrait une prévalence des connectivites de 2,29 % [2]. Au Bénin, les travaux antérieurs ont concerné

uniquement le lupus [3,4]. Ces travaux montrent une faible prévalence de la pathologie surtout en Médecine Interne. Depuis ces cinq dernières années, plusieurs actions ont été initiées dans le but d'améliorer la capacité de dépistage et de prise en charge des pathologies auto-immunes au nombre desquels, l'institution d'une unité d'enseignement sur les connectivites à l'intention des étudiants de 4^{ème} année de médecine et l'ouverture une consultation spécifique dédiée aux connectivites et maladies rares.

Il paraît nécessaire de faire un point des connectivites au début de la mise en place de ces initiatives afin d'avoir un point de repère pour les évaluations ultérieures. L'objectif de ce travail était donc d'étudier le profil clinique, immunologique et évolutif des patients atteints de connectivite suivis en médecine interne.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude transversale descriptive qui a eu pour cadre le service de médecine interne du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou. L'étude a couvert une période 91 mois allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 août 2017.

Les patients inclus étaient ceux chez qui un diagnostic de connectivite a été posé sur la base des critères diagnostiques spécifiques et qui ont été suivis dans le service de Médecine

Interne du CNHU-HKM de Cotonou. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde étaient exclus de notre étude puisqu'ils étaient suivis exclusivement dans le service de rhumatologie du CNHU-HKM. Une fiche d'enquête standardisée a permis l'enregistrement des données relatives aux caractéristiques socio-démographiques, aux données cliniques et biologiques au moment du diagnostic. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 20.0

RESULTATS :

Caractéristiques générales de la population étudiée

Au total 18 patients ont été inclus sur un ensemble de 2219 patients soit une fréquence hospitalière de 0,8%. Les patients étaient majoritairement de sexe féminin (79,2 %). L'âge moyen était de 35,3±11,5 ans avec des extrêmes de 17 et 55 ans.

Les connectivites identifiées au cours de la période d'étude étaient principalement le Lupus érythémateux systémique (77,8%). La durée moyenne d'évolution de la maladie avant le diagnostic était de 16 mois avec des extrêmes de 1 mois à 85 mois. Le tableau 1 donne la répartition des patients atteints de connectivite selon l'âge, le sexe et la durée moyenne d'évolution.

Tableau 1 : Répartition des patients selon le type de connectivite, l'âge, le sexe, la durée moyenne d'évolution

	Effectif	Pourcentage	Age moyen	Sexe (H/F)	Durée d'évolution en mois
Lupus érythémateux systémique	14	77,7	32,7 ±11,1	1/13	17
Connectivites indifférenciées	02	11,1	46,5±12	1/1	18
Sclérodémie	01	05,6	47	(0/1)	12
SAPL primaire	01	05,6	38	0/1	36

Profil clinique des patients

Les manifestations cliniques des connectivites étaient dominées par les manifestations ostéo-articulaires (77,8%), cutanéomuqueuses (61,1%) et hématologiques (55,6%). Le tableau 2 présente l'ensemble des manifestations cliniques identifiées au cours des connectivites.

Tableau 2 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques

	Effectif N=18 ^a	Pourcentage
Manifestations cutanéomuqueuses	11	61,1
Manifestations ostéo-articulaires	14	77,8
Manifestations gynécologiques	07	38,9
Manifestations cardiaques	02	11,1
Manifestations ORL	02	11,1
Manifestations neurologiques	02	11,1
Manifestations hématologiques	10	55,6
Manifestations rénales	02	11,1

^aun même patient peut présenter plusieurs manifestations

Profil immunologique

Le profil immunologique des patients était dominé par les anticorps antinucléaires, les antiRNP, les antiSm, anti-SSA et antinucléosome. Le tableau 3 présente l'ensemble des autoanticorps identifiés chez les patients.

Tableau 3 : Répartition des patients selon les autoanticorps identifiés

	Effectif N=18 b	Pourcentage
Anticorps antinucléaires	17	94,4
Ac anti DNA natif	04	22,2
Anti Sm	08	44,4
Anti RNP	12	66,7
Anti nucléosome	06	33,3
Anti ribosome	05	27,8
Anti histone	04	22,2
Anti SSA	08	44,4
Anti SSB	01	05,6
Anti Scl70	01	05,6
Antiphospholipides	01	05,6

^bPlusieurs autoanticorps peuvent être présents chez un même patient

DISCUSSION

Les connectivites ont fait l'objet de peu d'études au Bénin. Ceci peut s'expliquer par le polymorphisme clinique de ces affections pouvant être à l'origine d'errance diagnostique. En témoigne la fréquence hospitalière faible que nous avons retrouvée et qui est comparable à celle observée par Mijiyawa et col en 1993 à Lomé, allant de 0,14% à 0,8% respectivement en dermatologie et en rhumatologie [5].

Notre population d'étude a un âge moyen relativement jeune. Cette moyenne d'âge de 35,5 ans est en réalité fonction de la maladie auto-immune (MAI) majoritaire dans notre étude qu'est le Lupus Erythémateux systémiques (LES). Cette moyenne d'âge est inférieure à celles retrouvées dans la littérature. L'âge moyen des connectivites étaient par exemple de 42,1 ans au Burkina Faso [1]. Ceci s'expliquerait par le fait que la connectivite prédominante dans leur étude était la sclérodermie dont l'âge moyen se situe généralement entre 40 et 50 ans [6].

Le sexe féminin est le plus représenté et est conforme aux descriptions de la littérature [1,5]. Ces affections sont généralement retrouvées en période d'activité ovarienne [7]. Plusieurs mécanismes pourraient rendre compte du rôle aggravant des œstrogènes et de l'effet bénéfique des androgènes sur les MAI. Les œstrogènes augmenteraient la sécrétion de la prolactine et celle des hormones de croissance, qui elles-mêmes peuvent jouer un rôle dans la prolifération des lymphocytes T et B [8]. Les androgènes semblent exercer principalement des effets inhibiteurs sur la réponse immune en général et l'auto-immunité en particulier par des mécanismes agissant directe-

ment sur des cellules du système immunitaire ou sur certains organes cibles. Ces observations suggèrent qu'un déficit androgénique pourrait être associé à l'apparition de manifestations liées à des troubles immunitaires [9].

Le délai moyen d'évolution de la maladie avant le diagnostic était particulièrement long et ne diffère par des résultats de Zomalheto et col au Bénin en 2014 qui avait trouvé un délai moyen de 16 mois [3]. Cette observation vient renforcer l'hypothèse selon laquelle il existe une méconnaissance de la pathologie par les praticiens surtout les médecins généralistes consultés en première intention par les malades. Cette errance peut être le fait du polymorphisme clinique des connectivites. En effet, devant la prépondérance des signes généraux notamment la fièvre, bon nombre de cas sont traités comme paludisme ou fièvre typhoïde par les praticiens de ville [3].

Au plan clinique, les atteintes ostéo-articulaires et cutanéomuqueuses constituaient les principales manifestations cliniques. Ce même constat a été fait par Ouédraogo au Burkina Faso à la différence que les atteintes cutanées étaient prédominantes [1]. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'une étude étendue au service de dermatologie et de médecine interne.

Ces différentes atteintes pourraient donc constituer le mode d'entrée ou de découverte des MAI. Sur le plan rhumatologique, il s'agit le plus souvent de douleurs articulaires d'horaires inflammatoires pouvant toucher petites et grosses articulations mais épargnant volontiers le rachis [10]. Elles inaugurent la maladie une fois sur deux et sont présentes à un moment

quelconque de l'évolution de la maladie huit à neuf fois sur 10 [10].

Les atteintes cutanéomuqueuses peuvent également inaugurer l'affection auto-immune une fois sur quatre [10]. Tout ceci traduit le polymorphisme clinique de ces affections.

Quant aux atteintes hématologiques, elles sont non négligeables. Il s'agissait le plus souvent d'une anémie et d'une lymphopénie. L'anémie est non spécifique : inflammatoire, hémolytique, ferriprive ou secondaire à une insuffisance rénale [10]. Quant à la lymphopénie, elle est variable selon les études ; elle est secondaire à une sensibilité accrue à la lyse par le complément [11].

Au plan immunologique, la caractéristique principale des connectivites chez nos patients semble être la production d'anticorps antinucléaires (AAN), anti-Sm, antiRNP, anti-SSA et anti-RNP. Ce profil se rapporte à celui du lupus qui est la connectivite la plus fréquente au cours de notre étude. Les mêmes observations ont été faites à Ouagadougou lors d'une étude sur les connectivites en milieu hospitalière où prédominaient le Lupus et la sclérodermie [1].

Depuis l'utilisation de substrats de plus en plus sensibles comme les cellules Hep 2, les AAN sont quasi-constants dans la plupart des publications : 99 % chez les Nord-américains [12], 98 % en Inde [13], 96 % dans les études européennes et brésiliennes [14, 15] et 94 % au Bénin dans une étude publiée en 2014 [3]. Il n'en demeure pas moins que d'authentiques LES sans AAN restent possibles [16].

Les anticorps anti Smith (anti Sm) sont spécifiques du lupus érythémateux systémique et ont été inclus dans les critères sérologiques de la maladie, au même niveau que les anticorps anti-DNA [16] ; cependant elle est moins sensible pour le diagnostic mais cette sensibilité est particulièrement élevée chez le sujet de race noire (50%) par rapport aux populations caucasiennes où ils ont été retrouvés dans 10 à 20% des cas [16].

Les anti-RNP sont décrits pour la plupart, pour le diagnostic de la connectivite mixte (MCTD ou syndrome de Sharp) ou encore connectivites indifférenciées mais ils peuvent être également détectés chez des patients atteints de LES. Ils témoignent généralement d'une atteinte lupique moins sévère [17].

Les anticorps anti -SSA ont été également retrouvés chez nos patients. Dans la littérature

cette fréquence des anti-SSA est très variable allant de 20 à 60 % selon les séries [18]. Les Ac anti-SSA ont une forte valeur prédictive pour le diagnostic du LES, particulièrement pour les patients positifs aux AAN mais sans anti-ADN ou anti-Sm [19]. Peene et al. [20], en analysant le diagnostic clinique de 181 malades ayant dans leur sérum des anti-SSA et/ou des anti-SSB, illustrent parfaitement ce constat : 80 % des malades ayant uniquement des anti-SSA s'avèrent être des LES [16]. Même s'il n'a pas été recherché de corrélation avec les manifestations cliniques dans notre étude, il a été rapporté en Tunisie [16] une fréquence plutôt élevée de la photosensibilité chez les malades avec Ac anti-SSA, ce qui rejoint les conclusions de Mond et al. [21] qui ont établi une corrélation significative entre ces deux paramètres.

Le diagnostic d'une connectivite chez un sujet noir africain doit donc comporter la recherche systématique des anticorps antinucléaires totaux, des anticorps anti-ADN natifs et des anticorps anti antigènes nucléaires solubles ENA (qui comprennent entre autres les anti-Sm, les anti-RNP, anti-SSA).

CONCLUSION

La relative rareté des connectivites semble constante dans les études en Afrique subsaharienne. Ceci résulterait aussi bien de la complexité sémiologique de ces affections, de l'insuffisance en couverture sanitaire que de la connaissance insuffisante des praticiens sur le sujet. Des études sur une population d'envergure sont cependant nécessaires avant toute conclusion définitive.

REFERENCES

- 1- **Ouédraogo DD, Korsaga-Somé N, Zabsonné Tiendrébeogo J, Tieno H, Kaboré H, Niamba P, Drabo J.** Les connectivites en pratique hospitalière à Ouagadougou (Burkina Faso). *Med Sante Trop* 2014 ; 24 : 271-4
- 2- **Ouédraogo DD, Yaméogo PS, Tiéno H, Nacoulma EWC, Traoré R, Drabo J.** Profil épidémiologique des affections observées au cours des deux premières années de pratique rhumatologique au Burkina Faso [abstract Me55]. *Rev Rhum* 2008 ; 75 : 1150-1.
- 3- **Zomalheto Z, Assogba M, Agbodande A, Atadokpede F, Gounongbe M, AVIMADJE M.** Lupus érythémateux systémique : Particularités au Bénin et en Afrique de l'Ouest. *La Tunisie médicale* 2014 ; 92 (12) : 707-10

- 4- **Azon-kouanou A, Agbodande KA, Kenmoe Tchouanche-wendeu AC, Zannou DM, Ade G, Houngbe F.** Profil clinique et biologique des patients lupiques suivis au centre national hospitalier et universitaire Hubert koutoukou maga de Cotonou. *Journal de la Société de Biologie Clinique du Bénin*, 2015 ; N° 023 ; 41-50
- 5- **Mijiyawa M, Amanga K, Oniankitan OI, Pitché P, Tchangaï -Walla K.** Les connectivites en consultation hospitalière à Lomé (Togo). *Rev Med Interne* 1999 ; 20 :13-7
- 6- **Hachulla. E, Launay D.** Complications maternelles graves des maladies systémiques auto-immunes. *Réanimation*, 2007 ; 16 :393-402
- 7- **Benhamou Y, Bellien J, Armengol G, Gomez E, Richard V, Lévesque H et al.** Évaluation de la fonction endothéliale au cours des maladies auto-immunes. *Médecine Interne* 2014 ; 35 :512-23
- 8- **Huck. S, Zouali M.** Facteurs liés au sexe et pathologies auto-immunes. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités*, 1996 ; 7 :143-6.
- 9- **Edwards A, Ollier W, Perry IA, Spector TD, Silmana J, Thompson PW.** Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol.*, 1989 ;8 :37-41.
- 10- **Meyer O.** Lupus érythémateux systémique. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2005 ;2 :1-32.
- 11- **Berezné A, Bono W, Guillevin L, Mouton L.** Orientation diagnostique devant une lymphopénie. *La Presse Médicale* 2006 ;35 : 895-902
- 12- **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7
- 13- **Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, Shamar PN.** Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus* 1997;6:690-7
- 14- **Cervera Ricard.** Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmunity Reviews* 2006;5 : 180-6
- 15- **Chahade WH, Sato EL, Moura JE, Costalat LTL, Andrade LEC.** Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus* 1995;4:100-3
- 16- **Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H.** Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 2005 ;53 :311-7
- 17- **Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I et al.** Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant : Significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:556-60
- 18- **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.** Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1993;72:113-24
- 19- **Al Mekaimi A, Malaviya AN, Serebour F, Umamaheswaran I, Kumar R, Al-Saeid Ket al.** Serological characteristics of systemic lupus erythematosus from a hospital-based rheumatology clinic in Kuwait. *Lupus* 1997;6:668-74.
- 20- **Peene I, Meheus L, Veys EM, De Kayser F.** Diagnostic association in large and consecutively identified population for anti-SSA and/or anti-SSB: the range of associated diseases differs according to the detailed serotype. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1090-4
- 21- **Mond CB, Peterson MG, Rothfield NF.** Correlation of anti-Ro antibody with photosensitivity rash in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*; 1989; 32 : 202-4.