



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+053530111 +01511111111 +000000000  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 076/19

# LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DE LA SCLERODERMIE

## Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay-Ismaïl de Meknès

### (A propos de 5 cas )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/04/2019

PAR

M. OUDA Khalil

Né le 25 Avril 1994 à El Kbab Khenifra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Sclérodermie systémique - Pneumopathie interstitielle diffuse - HTAP - Cyclophosphamide -  
Anticorps anti topoisomérase I (anti Scl-70) - Anticorps anti centromères

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED..... Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
M. ZINEBI ALI..... Professeur agrégé de Médecine interne	RAPPORTEUR
M. EL MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... Professeur de Médecine interne	JUGES
M. KECHNA HICHAM ..... Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. EDDOU HICHAM ..... Professeur agrégé d'Hématologie clinique	
M. JIRA MOHAMED..... Professeur assistant de Médecine interne	MEMBRE ASSOCIE

# SOMMAIRE

Liste des abréviations .....	7
Liste des Figures .....	11
Liste des Tableaux .....	15
INTRODUCTION .....	16
MATERIEL & METHODES .....	19
1. CRITERES D'INCLUSION : .....	20
2. CRITERES D'EXCLUSION : .....	20
3. COLLECTE DES DONNEES : .....	21
RESULTATS ET ANALYSE : .....	22
1. Observations cliniques .....	23
1.1 Observation N°1 .....	23
1.2 Observation N°2.....	29
1.3 Observation N°3.....	34
1.4 Observation N°4.....	38
1.5 Observation N°5.....	42
2. Tableau récapitulatif .....	47
DISCUSSION .....	51
I. La sclérodermie systémique .....	52
1.1 Définition .....	52
1.2 Physiopathologie .....	52
1.2.1. Facteurs génétiques .....	52
1.2.2. Anomalies endothéliales .....	53
1.2.3. Anomalies des fibroblastes .....	55
1.2.4. Activation du système immunitaire .....	57
1.2.5 Synthèse physiopathologique : .....	60
1.3Clinique.....	62

1.3.1	Phénomène de Raynaud .....	62
1.3.2	Manifestations dermatologiques.....	63
1.3.3	Manifestations muqueuses .....	67
1.3.4	Manifestations digestives .....	68
1.3.5	Manifestations respiratoires .....	70
1.3.6	Manifestations cardiaques .....	70
1.3.7	Manifestations rénales .....	72
1.3.8	Manifestations ostéoarticulaires .....	73
1.3.9	Manifestations musculaires .....	75
1.3.10	Manifestations neurologiques.....	75
1.3.11	Manifestations oculaires.....	75
1.4	Examens complémentaires .....	76
1.4.1	Syndrome inflammatoire .....	76
1.4.2	Profil immunologique.....	77
1.4.3	Capillaroscopie unguéale .....	81
1.4.4	Examens complémentaires à réaliser dans la sclérodermie systémique. ....	82
1.5	Classification et critères diagnostiques de la sclérodermie systémique .....	
1.5.1	Critères de classification de l'ACR 1980 .....	83
1.5.2	Critères de classification ACR-EULAR 2013 .....	84
1.5.3	Classification en formes limitées et diffuses par Leroy et al en 1988 .....	85
1.5.4	Critères diagnostiques de sclérodermie systémique d'après Leroy et al 2001 .....	87
1.5.5	Diagnostic d'une sine scleroderma.....	88
II.	Les atteintes respiratoires au cours de la sclérodermie systémique .....	90
2.1	Généralités .....	90

---

2.2 Données épidémiologiques .....	91
III. La pneumopathie interstitielle diffuse .....	93
3.1 Introduction .....	93
3.2 Epidémiologie .....	94
3.3 Physiopathologie .....	95
3.4 Classification .....	98
3.5 Clinique .....	100
3.6 Examens complémentaires .....	105
3.6.1 Biologie .....	105
3.6.2 Radiographie thoracique standard .....	106
3.6.3 TDM thoracique en haute résolution.....	108
3.6.4 Epreuves fonctionnelles respiratoires .....	113
3.6.5 Test de marche de 6 minutes .....	115
3.6.6 Lavage bronchiolo alvéolaire .....	116
3.6.7 Anatomie pathologique.....	117
3.7 Evolution .....	120
3.8 Pronostic.....	121
3.9 Dépistage et surveillance .....	123
3.10 Traitement .....	126
3.10.1 Traitement symptomatique .....	125
3.10.2 Traitement de fond .....	126
– Corticothérapie .....	126
– Traitement immunosuppresseurs .....	126
Cyclophosphamide .....	126
Azathioprine .....	128
Mycophénolate mofétil .....	129
– Perspectives thérapeutiques .....	130

---

Intensification d'immunosuppression .....	130
Rituximab .....	130
Anti IL-6/ Tocilizumab .....	131
TNF Alpha inhibiteurs et Abatacept.....	131
Pirfénidone et Nintédanib .....	131
- Transplantation pulmonaire .....	132
IV. Hypertension artérielle pulmonaire.....	136
4.1 Définition .....	136
4.2 Epidémiologie .....	137
4.3 Physiopathologie et pathogénie .....	138
4.4 Classification .....	141
4.5 Présentation clinique .....	144
4.6 Examens complémentaires .....	145
4.6.1 Signes biologiques .....	145
4.6.2 Electrocardiogramme .....	147
4.6.3 Imagerie thoracique .....	148
4.6.4 Echodoppler cardiaque.....	150
4.6.5 Epreuves fonctionnelles respiratoires .....	151
4.6.6 Test de marche de 6 minutes .....	152
4.6.7 Cathétérisme cardiaque droit .....	152
4.7 Dépistage .....	154
4.8 Evolution et pronostic .....	156
4.9 Suivi .....	157
4.10 Association d'une pneumopathie infiltrative diffuse et d'une hypertension artérielle pulmonaire .....	158
4.11 Traitement .....	160
4.11.1. Mesures générales .....	160

---

4.11.2. Traitement conventionnel.....	161
4.11.3. Traitement médicamenteux spécifique .....	163
– Antagonistes de récepteurs de l'endothéline .....	163
– Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5).....	164
– Analogues de la prostacycline et agoniste du récepteur de la prostacycline	
165	
4.11.4. Associations thérapeutiques.....	166
4.11.5. Place de l'immunosuppression .....	167
4.11.6. Traitement chirurgical.....	168
4.11.7 Autres traitements .....	168
V. Autres atteintes respiratoires .....	172
5.1. Pneumopathie infectieuse .....	172
5.2. Embolie pulmonaire .....	173
5.3. Pneumothorax.....	173
5.4 Pleurésie .....	174
5.5 Pneumopathie médicamenteuse .....	174
5.6 Pneumoconiose .....	174
5.7 Cancer Bronchique .....	175
5.8 Atteintes des muscles respiratoires .....	175
CONCLUSION .....	177
RÉSUMÉS .....	180
ANNEXES .....	189
BIBLIOGRAPHIE.....	199

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	:Anticorps anti-nucléaires
Ac	:Anticorps
ACE	:Anticorps anti cellules endothéliales
ACL	:Anticorps anti cardiolipides
ACR	:American College of Rheumatology
ADN ou DNA	:Acide désoxyribonucléique
ADP	:Adénopathies
AMM	:Autorisation de mise au marché
ARNm	:Acide ribonucléique messenger
ATCD	:Antécédent
ATS	:American Thoracic Society
BNP	:Brain natriuretic peptide
CD	:Classe de différenciation
CE	:Cellule endothéliale
cGMP	:guanosine monophosphate cyclique intracellulaire
CMD	: Cardiomyopathie dilatée
CMH	:Complexe majeur d'histocompatibilité
CML	:Cellules musculaires lisses
CO	: Monoxyde de Carbone
COP	:pneumopathie organisée avec condensation pulmonaire
CPK	:Créatine phosphokinase
CPT	:Capacité pulmonaire totale
CRP	protéine-C réactive
CRS	:Crise rénale sclérodermique
CTGF	:Connective tissue growth factor
CVF	:Capacité vitale forcée
CYC	: Cysclophosphamide
DAD	: Dommage alvéolaire diffus
DLCO	: Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
ECG	: Eléctro-cardiographie
EFR	:Explorations fonctionnelles respiratoires

---

<b>ELISA</b>	:Enzyme–linked immunosorbent assay
<b>ERS</b>	: European Respiratory Society
<b>ESC</b>	:European Society of cardiology
<b>ET–1</b>	:Endothéline 1
<b>ETT</b>	:Echocardiographie transthoracique
<b>EULAR</b>	:The European League Against Rheumatism
<b>EUSTAR</b>	:European League Against Rheumatism Scleroderma Trials And Research group
<b>FBN1</b>	:Fibrilline1
<b>Fig</b>	:Figure
<b>FPI</b>	: Fibrose pulmonaire idiopathique
<b>FOGD</b>	:fibroscopie œsogastroduodénale.
<b>GDS</b>	:Gaz de sang
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>HTAP</b>	: Hypertension artérielle pulmonaire
<b>HTAPi</b>	: Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique
<b>Http</b>	:Hypertension pulmonaire
<b>ICT</b>	:Index cardiothoracique
<b>IEC</b>	: Inhibiteurs de l’enzyme de conversion
<b>Ig</b>	:Immunoglobuline
<b>IL</b>	:Interleukine
<b>INF</b>	:interféron
<b>INR</b>	:International Normalized Ratio
<b>IM</b>	: Insuffisance mitrale
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IT</b>	:Insuffisance tricuspидienne
<b>IV</b>	:Voie intra–veineuse
<b>IVD</b>	:Insuffisance ventriculaire droite
<b>LB</b>	: Lymphocyte B
<b>LBA</b>	:Lavage broncho–alvéolaire
<b>LDH</b>	:Lactate déshydrogénase

---

LT	: Lymphocyte T
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
MMF	: Mycophenolate mofetil
MVO	: Maladie veino-occlusive pulmonaire
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFS	: Numération de la formule sanguine
NO	: Monoxyde d'azote
NYHA	: New York Heart Association
OD	: Oreillette droite
OG	: Oreillette gauche
OMI	: Œdèmes des membres inférieurs
OMS ou WHO	: Organisation mondiale de la santé
PAP	: Pression artérielle pulmonaire,
PAPd	: PAP diastolique
PAPm	: PAP moyenne,
PAPs	: PAP systolique
PCP	: Pression capillaire pulmonaire
PDE	: Phosphodiesterase-5
PDGF	: Platelet derived growth factor
PEC	: Prise en charge
PHS	: Pneumopathie d'hypersensibilité
PID	: Pneumopathie interstitielle diffuse
PIL	: Pneumopathie interstitielle lymphoïde
PINS	: Pneumopathie interstitielle non spécifique
PIU ou UIP ou PIC	: pneumopathie interstitielle usuelle ou commune
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PNT	: Pneumopathie
PO	: Pneumopathie organisée
RGO	: Reflux gastro-oesophagien
RM	: Rayon de miel
ROS	: espèces réactives d'oxygène
RT	: Radiographie thoracique

---

RVP	:Résistances vasculaires pulmonaires
SC	:Sous-cutanée
ScS ou SSc	:Sclérodermie systémique
Sd	:Syndrome
TCZ	:Tocilizumab
TDM	: Tomodensitométrie
TDM HR	: Tomodensitométrie haute résolution
TGF- $\beta$	:Transforming growth factor- $\beta$
TGF- $\beta$ R	:Récepteur du transforming growth factor $\beta$
TM6	:Test de marche de 6 minutes
TNF $\alpha$	:Tumor necrosis factor alpha
TP	:Taux de prothrombine
TSH	: Thyréostimuline
TTT	: Traitement
TV	:Trouble ventilatoire
TVJ	:Turgescence des veines jugulaires
UD	:Ulcère digital
USA	:Etats unis d'amérique
VA	:Volume alvéolaire
VD	:Verre dépoli
VD	:Ventricule droit
VG	:Ventricule gauche
VEGF	:Vascular endothelial growth factor
VEMS	: Volume expiratoire maximal par seconde
VGM	: volume globulaire moyen
VHB	:Virus d'hépatite B
VHC	: Virus d'hépatite C
VIH ou HIV	:Virus d'immunodéficience humaine
VIT ou VmIT	:Vitesse maximale d'insuffisance tricuspидienne
VS	: Vitesse de sédimentation

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1.1** : Radiographie thoracique de la patiente N°1 montrant un syndrome interstitiel de type réticulaire de siège basal bilatéral
- Figure 1.2** : TDM thoracique de la patiente N°1 montrant un aspect en verre dépoli basal bilatéral (flèches rouges) avec quelques images en nid d'abeille localisées
- Figure 1.3** : Radiographie Thoracique de la patiente N°1 à 3 mois du traitement
- Figure 1.4** : TDM thoracique de la patiente N°1 à 3 mois du traitement.
- Figure 1.5** : Radiographie thoracique de la patiente N°1 à 6 mois du traitement objectivant une légère amélioration du sd interstitiel par rapport à la radiographie initiale
- Figure 1.6** : TDM thoracique de la patiente N°1 à 9 mois du traitement montrant une amélioration des lésions de fibrose par rapport à la TDM initiale.
- Figure 2.1** : Radiographie thoracique de la patiente N°2 montrant un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire prédominant aux bases pulmonaires
- Figure 2.2** : TDM thoracique de la patiente N°2 objectivant un épaississement des septas interlobulaire avec des images en rayon de miel (flèche rouge) basal bilatérale.
- Figure 2.3** : Radiographie thoracique de la patiente N°2 après 4 mois du traitement montrant une accentuation du syndrome interstitiel surtout à droite
- Figure 2.4** : TDM thoracique de la patiente N°2 après 3 mois du traitement
- Figure 2.5** : TDM thoracique de la patiente N°2 après 6 mois du traitement témoignant une stabilisation des lésions de fibrose.

**Figure 3.1** : Radiographie thoracique de la patiente N°3 syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale

**Figure 3.2** : TDM thoracique de la patiente N°3 montrant un discret épaissement irrégulier péri bronchovasculaire septal (flèche rouge) avec image en nid d'abeille (rayon de miel) en périphérie et au niveau de bases

**Figure 3.3** : Radio thoracique de la patiente N°3 montrant une persistance du syndrome interstitiel après 6 mois du traitement.

**Figure 3.4** : TDM thoracique de la patiente N°3 après 6 mois du traitement avec un aspect stationnaire des lésions scanographiques

**Figure 4.1** : Radiographie thoracique de la patiente N°4 montrant un arc moyen gauche convexe (arc rouge) avec des nodules pulmonaires en para cardiaque droit (flèche rouge)

**Figure 4.2** : TDM thoracique de la patiente N°4 avec un aspect en verre dépoli diffus (flèches rouges), des images réticulaires prédominant aux bases et des micronodules pulmonaires centro-lobulaires diffus

**Figure 4.3** : Radiographie de contrôle de la patiente N°4 après 6 mois du traitement.

**Figure 5.1** : Radiographie thoracique de la patiente N°5 montrant un arc moyen gauche convexe (arc rouge) avec une cardiomégalie.

**Figure 5.2** : TDM thoracique de la patiente N°5 en fenêtre médiastinale montrant une cardiomégalie intéressant toutes les cavités cardiaques.

**Figure 6** : Synthèse physiopathologique.

**Figure 7** : Phénomène de Raynaud en phase syncopale

**Figure 8** : sclérodactylie

**Figure 9** : Faciès sclérodermique

**Figure 10** : Ulcère pulpaire au cours d'une sclérodermie

**Figure 11** : Cicatrices cupuliformes de la pulpe du 3<sup>em</sup> doigt.

**Figure 12** : Télangiectasies palmaires

**Figure 13** : Calcifications sous-cutanées

**Figure 14** : Ectasies vasculaires de l'antré gastrique

**Figure 15** : Acro-ostéolyses (flèche rouge) avec résorption des houppes phalangiennes à la radiographie des mains

**Figure 16** : Répartition des différentes atteintes d'organes dans notre étude.

**Figure 17** : Aspects en immunofluorescence des anticorps antinucléaires

**Figure 18** : Profil immunologique de nos patients

**Figure 19 A** : Capillaroscopie chez un sujet sain avec aspect «en palissade» des capillaires.

**Figure 19 B** : nombreux mégas capillaires chez une patiente atteinte de sclérodermie systémique limitée.

**Figure 20** : Classification en ScS limitée et ScS diffuse selon LeRoy et al.1988

**Figure 21** : Caractéristiques de la ScS diffuse et de la ScS limitée

**Figure 22** : répartition des patients en fonction de la forme cutanée de la sclérodermie.

**Figure 23.** Arbre décisionnel. Sclérodermie systémique : stratégie diagnostique devant une dyspnée aiguë.

**Figure 24.** Arbre décisionnel. Sclérodermie systémique : stratégie diagnostique devant une dyspnée chronique.

**Figure 25** : Radiographie thoracique objectivant un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale

**Figure 26** : TDM thoracique objectivant un épaissement des septas interlobulaire (flèche rouge).

**Figure 27** : TDM thoracique avec un aspect en verre dépoli diffus (flèches rouges), des images réticulaires prédominant aux bases aspect évocateur d'une PINS

**Figure 28** : TDM thoracique montrant une destruction en rayon de miel à prédominance périphérique et basale (flèche rouge) est un aspect caractéristique d'UIP

**Figure 29** : Aspect anatomopathologique de la pneumopathie interstitielle non spécifique

**Figure 30** : Aspect anatomopathologique de la pneumopathie interstitielle usuelle

**Figure 31** : Principaux médiateurs potentiellement impliqués dans la pathogénie de l'hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodermie

**Figure 32** : Mécanismes physiopathologiques des principaux groupes d'HTP.

**Figure 33** : Radiographie thoracique montrant un arc moyen gauche convexe (arc rouge) avec une cardiomégalie.

**Figure 34** : TDM thoracique en fenêtre médiastinale montrant une cardiomégalie intéressant toutes les cavités cardiaques

**Figure 35** : Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique

**Figure 36** : Proposition d'algorithme de dépistage annuel de l'hypertension artérielle pulmonaire isolée de la sclérodermie systémique, selon Hachulla et al.

**Figure 37** : Algorithme concernant le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodermie systémique (classe III ou IV de la NYHA), d'après Galie, et al.

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** : Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus dans notre étude.
- Tableau 2** : Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique
- Tableau 3** : Critères de classification ACR–EULAR 2013 de la sclérodermie systémique
- Tableau 4** : Caractéristiques des différents types de pneumopathies infiltrantes diffuses
- Tableau 5** : Fréquence des signes cliniques biologiques radiologiques et fonctionnelles lors de l'atteinte pulmonaire interstitielle de la sclérodermie.
- Tableau 6** : Facteurs de mauvais pronostic lors d'une pneumopathie interstitielle
- Tableau 7** : Algorithme des atteintes pulmonaires de la sclérodermie systémique selon Steen
- Tableau 8** : Classification clinique simplifiée des HTP.
- Tableau 9** : prévalence (en %) des auto-anticorps chez les patients présentant une HTAP associée à la sclérodermie
- Tableau. 10.** Évaluation du risque dans l'HTAP (adapté de Galiè et al., 2015).
- Tableau 11** : Manifestations pulmonaires autres que la PID et l'HTAP lors d'une sclérodermie systémique

# INTRODUCTION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie complexe dans laquelle trois entités coexistent : la vasculopathie avec une dysfonction des cellules endothéliales, l'activation du système immunitaire avec auto-immunité et inflammation, et finalement la fibrose avec activation des fibroblastes et leur transdifférenciation en myofibroblastes qui produisent un excès de matrice extracellulaire.

En fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée, on distingue : les formes cutanées diffuses de la maladie, caractérisées par des lésions de sclérose remontant au-dessus des coudes et des genoux et pouvant intéresser le tronc [1] ; les formes cutanées limitées, au cours desquelles les lésions de sclérose intéressent les extrémités mais ne remontent pas au-dessus des coudes ou des genoux [2].

La maladie peut atteindre de nombreux organes (peau, poumon, cœur, rein, tube digestif et système musculo-tendineux) avec une rapidité et une sévérité très variable, faisant de la sclérodermie systémique une pathologie aux manifestations très hétérogènes.

Les manifestations respiratoires de la sclérodermie systémique (ScS) sont fréquentes ; elles sont le plus souvent en rapport avec une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est définie par un processus inflammatoire diffus d'évolution éventuellement fibrosante qui intéresse l'interstitium pulmonaire et s'associe volontiers à des lésions des voies aériennes inférieures, des alvéoles, et/ou vaisseaux [3]. La PID au cours de la sclérodermie systémique (ScS) constitue la manifestation respiratoire la plus fréquente, sa prévalence est difficile à préciser et varie selon les études. Souvent longtemps asymptomatique, le diagnostic

de PID dépend des explorations complémentaires réalisées, notamment la tomographie thoracique à haute résolution.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est le volant vasculaire de l'atteinte pulmonaire de la sclérodermie et elle est définie selon l'OMS par l'existence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP) supérieure à 25mmHg au repos ou à 30mmHg à l'effort [4-5].

L'HTAP touche autour de 10% des patients atteints de ScS [6] et est grevée d'une forte mortalité causant 30% des décès liés à la ScS [7]. Malgré les importantes avancées thérapeutiques, l'HTAP liée à la ScS reste une complication redoutée avec une moins bonne réponse aux traitements et un moins bon pronostic que dans l'HTAP idiopathique.

A partir de ces données il nous est apparu intéressant d'analyser les observations médicales de la sclérodermie systémique associée à des manifestations pulmonaires spécifiques, colligées au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Notre objectif est d'apprécier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de l'atteinte respiratoire au cours de la sclérodermie.

# MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive en se basant sur l'analyse des dossiers des patients présentant une atteinte respiratoire dans le cadre de la sclérodermie systémique, colligés au sein de service de médecine interne à l'hôpital militaire moulay Ismail de Meknès (H.M.M.I), durant une période de 6 ans s'étalant entre juin 2011 et janvier 2018.

## **1. Critères d'inclusion :**

Dans notre étude nous avons inclus les patients ayant une sclérodermie systémique répondant aux critères diagnostiques ACR/EULAR 2013, et présentant une atteinte respiratoire secondaire à la maladie à type de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et/ou hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Dans notre travail nous avons défini la PID comme un processus pathologique diffus qui intéresse l'interstitium pulmonaire en se basant sur les données scanographiques de la TDM thoracique en haute résolution et les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires.

L'HTAP étant définie sur des critères échocardiographiques par l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs > 40 mmHg).

## **2. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu les patients qui ne répondent pas aux critères diagnostiques ACR/EULAR 2013 (score < 9), les porteurs de connectivites, les patients présentant une atteinte pulmonaire idiopathique ou secondaire à d'autres pathologies. les patients dont le diagnostic de sclérodermie est retenu sur les critères de l'ACR/EULAR 2013 mais ne présentant aucune manifestation pulmonaire spécifique à la sclérodermie.

### **3. Collecte des données :**

Après l'étude des dossiers de sclérodermie systémique classés dans le service des archives de médecine interne, on a pu recueillir 5 cas de sclérodermie systémique avec atteinte respiratoire spécifique, dont 4 avaient une pneumopathie infiltrante diffuse et un cas d'hypertension artérielle pulmonaire associée à la PID.

L'analyse a concerné les aspects :

- Epidémiologiques
- Cliniques
- Paracliniques
- Thérapeutiques
- Evolutifs

Le recueil de l'ensemble des données suscitées s'est effectué à l'aide de la fiche d'exploitation mentionnée dans l'annexe 1, l'analyse de ces données nous a permis de rédiger les observations médicales des 5 malades présentant une atteinte respiratoire secondaire à la sclérodermie

# RESULTATS ET ANALYSES

## 1. Observations cliniques :

### 1.1 Observation N°1

T.N âgée de 60 ans, ayant comme ATCD une amputation de 4<sup>ème</sup> doigt gauche en 2015, suivie dans notre formation pour sclérodermie systémique depuis 2016. La symptomatologie évoluait 8 ans avant son hospitalisation (2008) par un phénomène de Raynaud, une sclérose cutanée, des douleurs des extrémités avec des ulcérations digitales et une dysphagie aux solides, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique a mis en évidence une sclérose cutanée diffuse, une sclérodactylie, une nécrose pulpaire du 2<sup>ème</sup> doigt droit, un visage sclérodermique (avec un nez pincé et des lèvres fines avec des télangiectasies) et des troubles de phanères à type de rétraction des ongles.

Sur le plan respiratoire, la patiente était asymptomatique (pas de dyspnée ni d'autres signes respiratoires) avec un examen pleuropulmonaire et cardiovasculaire normal notamment pas d'hypertension artérielle et sans anomalie à l'auscultation du foyer pulmonaire.

Le bilan biologique a montré des **Anticorps anti nucléaires positifs (type moucheté)**, **Anticorps anti topoisomérase I (anti Scl 70) Positifs**, des **Ac anti SSA positifs**, Anticorps anti centromères négatifs.

L'hémogramme a objectivé une anémie hypochrome microcytaire (Hémoglobine : 10.3 g/dl, VGM : 81.6 µ3) ferriprive.

On ne notait pas de syndrome inflammatoire avec une VS à 26 mm à la 1<sup>ère</sup> heure, une CRP à 2.42mg/l (N). L'ionogramme sanguin était normal de même que la recherche de protéinurie était négative.

ECG fait sans anomalies.

La FOGD a montré une gastrique érythémateuse Antro-fundique avec œsophagite Stade I.

L'évolution était marquée par la survenue d'une dyspnée d'aggravation progressive avec toux sans douleur thoracique ni expectoration. L'examen clinique retrouvait des râles crépitant aux bases sans éclat de B2 au foyer pulmonaire. Concernant les explorations de l'appareil respiratoire :

La Radiographie thoracique a objectivé un **syndrome interstitiel de type réticulaire de siège basal bilatéral**. (Fig 1.1)

La TDM thoracique en haute résolution a mis en évidence un **aspect en verre dépoli bilatéral basal, avec quelques images en nid d'abeilles (et rayons de miel) localisées, évoquant une fibrose localisée au niveau des bases avec emphysème pulmonaire**. (Fig 1.2)

Aux explorations fonctionnelles respiratoires, la patiente avait un **syndrome restrictif léger** (CVF : 76%, CPT : 79%) et la mesure du DCLO n'est pas faite.

L'échodoppler Cardiaque a objectivé : PAPs : 30 mmHg, avec une insuffisance mitrale minime Grade I.

Le lavage broncho-alvéolaire, le teste de marche de 6 minutes, et le Cathétérisme cardiaque droit n'ont pas été réalisés.

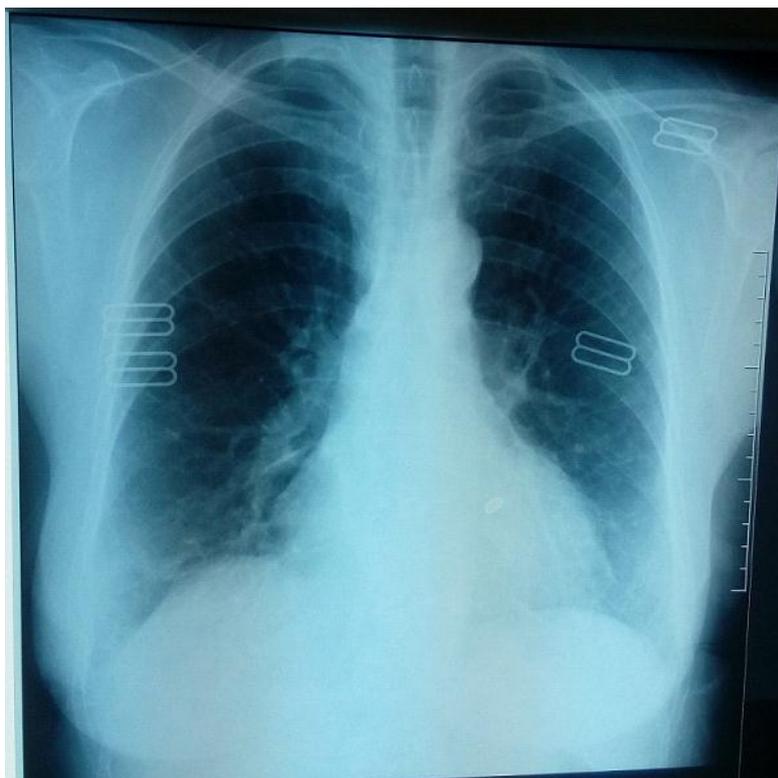
Donc le diagnostic **de sclérodermie systémique diffuse** a été retenu avec une atteinte respiratoire de type **pneumopathie interstitielle diffuse** avec des foyers de fibrose pulmonaire des 2 bases.

La décision thérapeutique était de mettre la patiente sous corticothérapie orale à base de prednisone (5mg/j) et de cyclophosphamide en bolus mensuel (6 bolus) à la posologie de 1g par bolus, avec relais par l'azathioprine à la posologie de 2mg/kg/j.

Ce dernier a été arrêté après 3 mois par la patiente pour des raisons économiques. Vu la gravité de l'atteinte cutanée et vasculaire (phénomène de Raynaud et nécrose pulpaire), la patiente a bénéficié d'un traitement par Naftidrofuryl 200mg/j et sildénafil 25mg/j avec traitement anti-inflammatoire et antalgique. L'aggravation de l'atteinte digitale (nécroses) nous a poussé à prescrire un traitement à base d'antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline : BOSENTAN. La patiente rapportait une amélioration très remarquable des manifestations dermatologiques notamment le phénomène de Raynaud.

Un bilan radiologique de contrôle a été réalisé pour évaluer l'efficacité du traitement sur l'atteinte respiratoire, objectivant une **amélioration des lésions de l'atteinte interstitielle** aux radiographies et aux TDM de contrôle (à 3 mois, à 6 mois et à 9 mois). (Fig : 1.3, 1.4, 1.5 et 1.6)

Les EFR de contrôle ont montré une légère amélioration du syndrome restrictif (CVF : 86% / 76%) (CPT : 76% / 79%) (VEMS 85% / 78%).



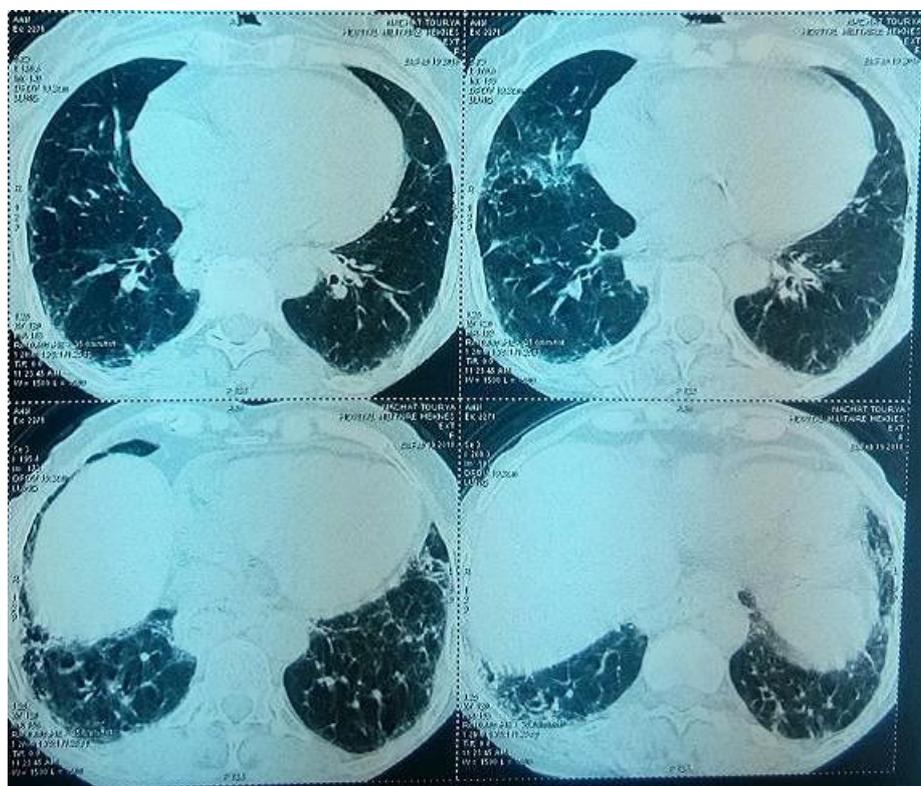
**Fig 1.1 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel de type réticulaire de siège basal bilatéral**



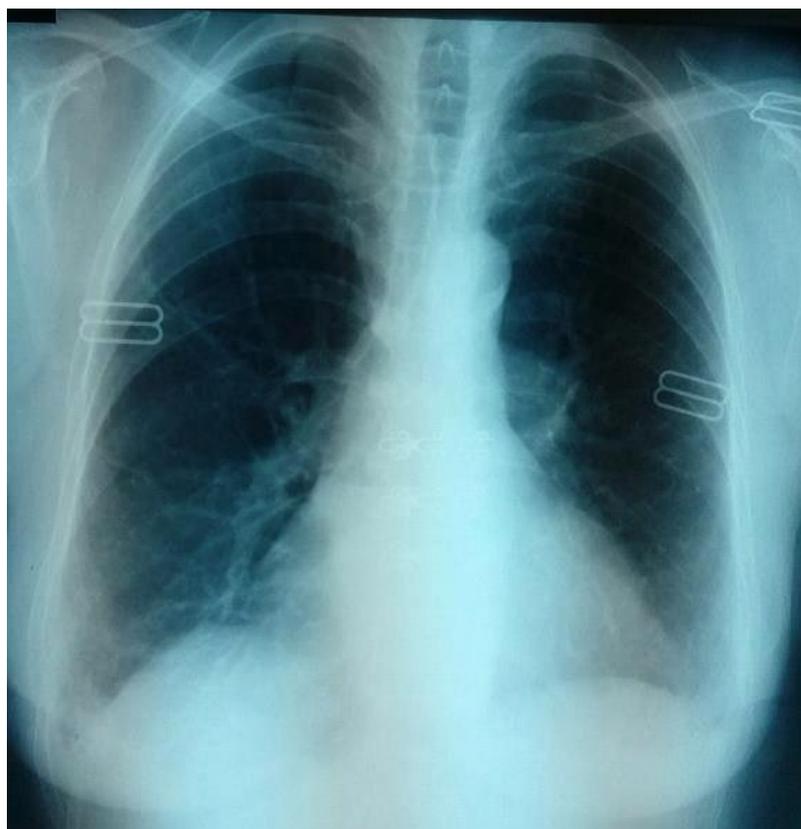
**Fig 1.2 TDM thoracique montrant un aspect en verre dépoli basal bilatéral (flèches rouges) avec quelques images en nid d'abeille localisées**



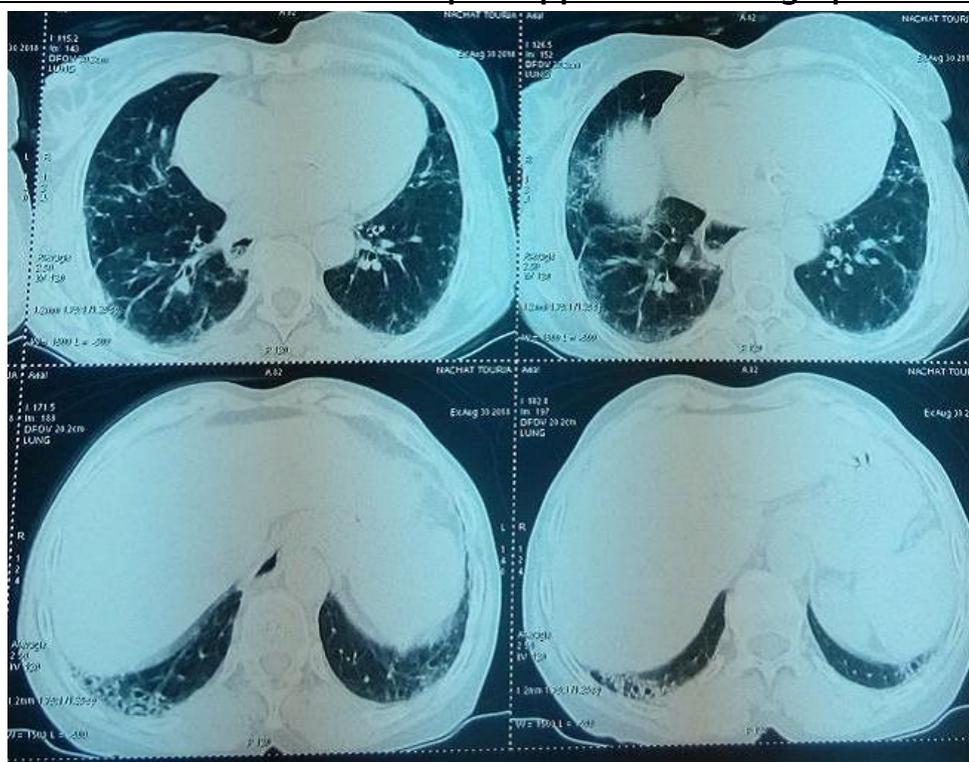
**Fig 1.3 : Radiographie Thoracique à 3 mois du traitement**



**Fig 1.4 : TDM thoracique à 3 mois du traitement.**



**Fig 1.5 : Radiographie thoracique à 6 mois du traitement objectivant une légère amélioration du sd interstitiel par rapport à la radiographie initiale**



**Fig 1.6 : TDM thoracique à 9 mois du traitement montrant une amélioration des lésions de fibrose par rapport à la TDM initiale.**

## 1.2 Observation N°2

R.L âgée de 44 ans, mariée et mère de 5 enfants, ayant comme antécédents une anémie ferriprive sous traitement martial, et qui a été hospitalisée en 05/2017 pour suspicion de sclérodermie systémique.

Elle présentait depuis 6 ans un phénomène de Raynaud associé à une modification de l'aspect de la peau, des ulcérations de la plante des pieds et une chute de cheveux (alopécie), avec des polyarthralgies d'allure inflammatoires intéressant les membres supérieurs et une douleur à la déglutition (odynophagie). Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général avec une dyspnée stade III NYHA, sans autres signes respiratoires associés

L'examen clinique a retrouvé un visage d'aspect sclérodermique (disparition des rides du front, nez pincé), un amincissement de la peau à la nuque, des lésions kératosiques au niveau du cou, des épaules, des 2 membres supérieurs et des 2 pieds, avec des ulcérations en inter orteils.

L'examen ostéoarticulaire montrait une déformation de doigts et des orteils en flexion en plus des douleurs à la palpation des articulations Métacarpo-phalangiennes et Interphalangiennes proximales.

L'examen pleuropulmonaire et cardiovasculaire était sans particularités. Le bilan biologique a objectivé **des anticorps antinucléaires positifs** avec une fluorescence **mouchetée**, des **anticorps anti-topoisomérase I positifs**, et une négativité du reste du bilan immunologique en particulier les antiDNA natif, anti Sm, anti SSA et SSB.

Electrophorèse des protéines : Hypergammaglobulinémie avec hypoalbuminémie et à l'immunofixation des protéines : une augmentation polyclonale des igG kappa

NFS : une bi-cytopénie (anémie hypochrome microcytaire Hémoglobine :8.9 g/dl VGM :78.7 $\mu$ 3, CCMH :31.2 g/dl, lymphopénie à 390/mm<sup>3</sup>, neutropénie à

1400/mm<sup>3</sup>)

Sérologies : HVC, HVB, HIV et Syphilis négatives

ECG : normal

FOGD : œsophagite stade II.

Concernant les explorations de l'appareil respiratoire :

La radiographie thoracique a objectivé un **syndrome interstitiel réticulo-nodulaire** prédominant aux bases pulmonaires. (Fig 2.1)

La TDM thoracique en HR a montré des images en **rayon de miel** avec un **épaississement des septas inter lobulaires basal bilatéral**. (Fig2.2)

Echodoppler cardiaque : normale notamment pas d'HTAP.

Les explorations fonctionnelles respiratoires, la gazométrie, le lavage broncho-alvéolaire et le TM6 n'ont pas été réalisés.

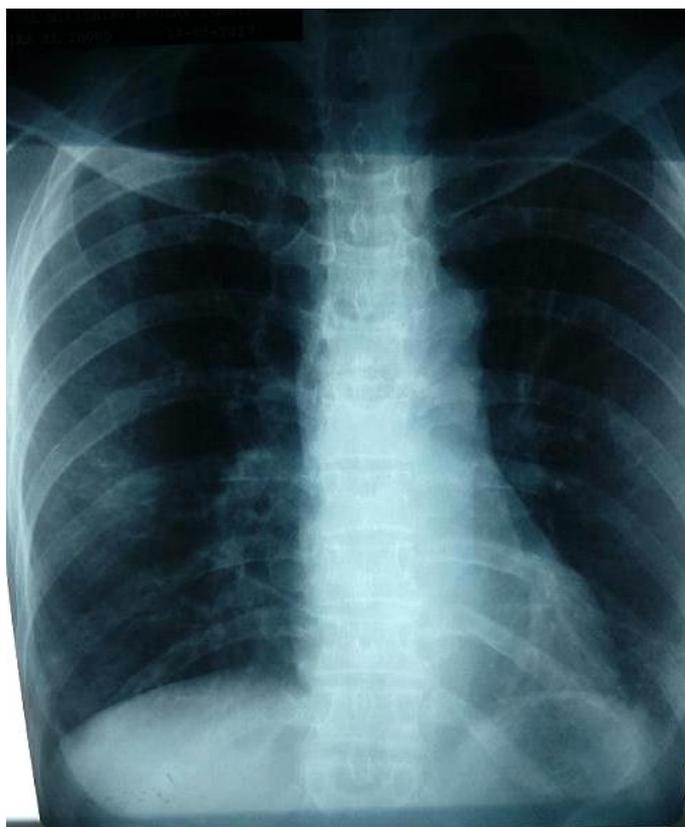
Donc le diagnostic d'une connectivite de type sclérodermie systémique diffuse a été retenu, avec une atteinte respiratoire à type de pneumopathie interstitielle diffuse.

La patiente a été mise sous corticothérapie à base de prednisone 10mg/j, et sous cyclophosphamide pour l'atteinte interstitielle pulmonaire en bolus mensuel (6 bolus au total) à la posologie de 1g par bolus, avec relais par l'azathioprine 50mgX2/j en per os.

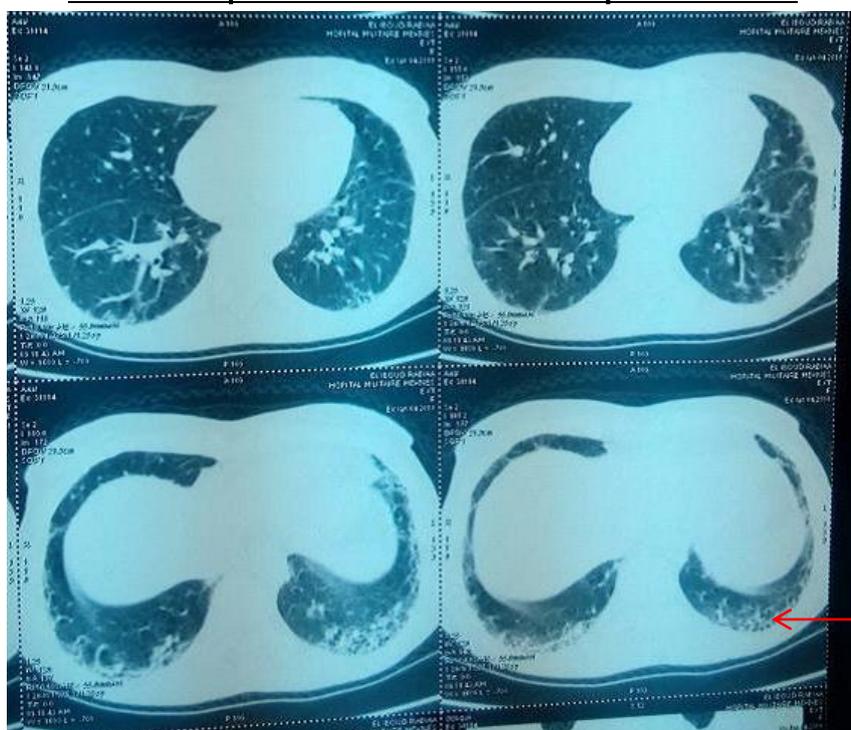
Elle a bénéficié également d'un traitement par méthotrexate en injection IM hebdomadaire (10mg/semaine) pour l'atteinte articulaire inflammatoire.

La TDM thoracique de contrôle a objectivé un aspect stable des lésions pulmonaires bilatérales. (Fig 2.4 et 2.5)

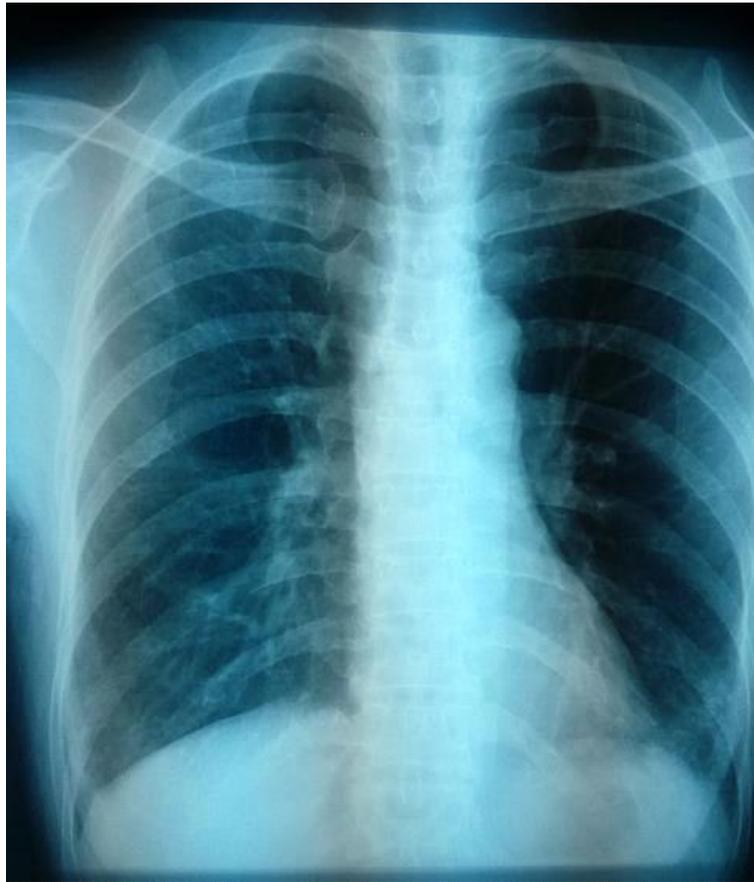
Sur le plan biologique l'évolution a été marquée par une régression de la bi-cytopénie (Hb :12.7 / 8.8), (Neutrophiles :3950 / 1400), (lymphocytes : 1200 / 390).



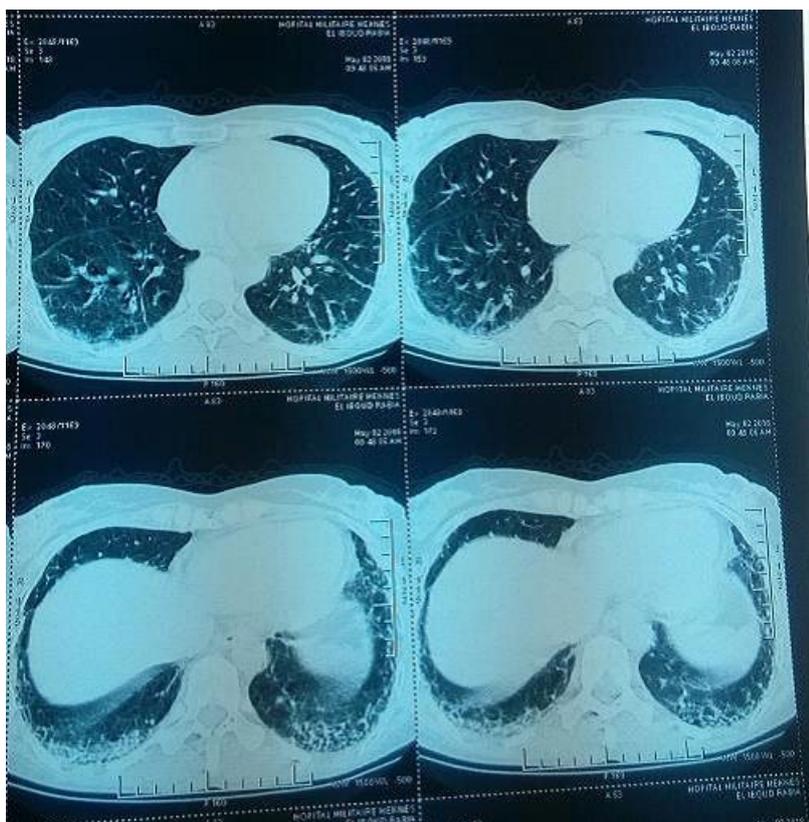
**Fig 2.1 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire prédominant aux bases pulmonaires**



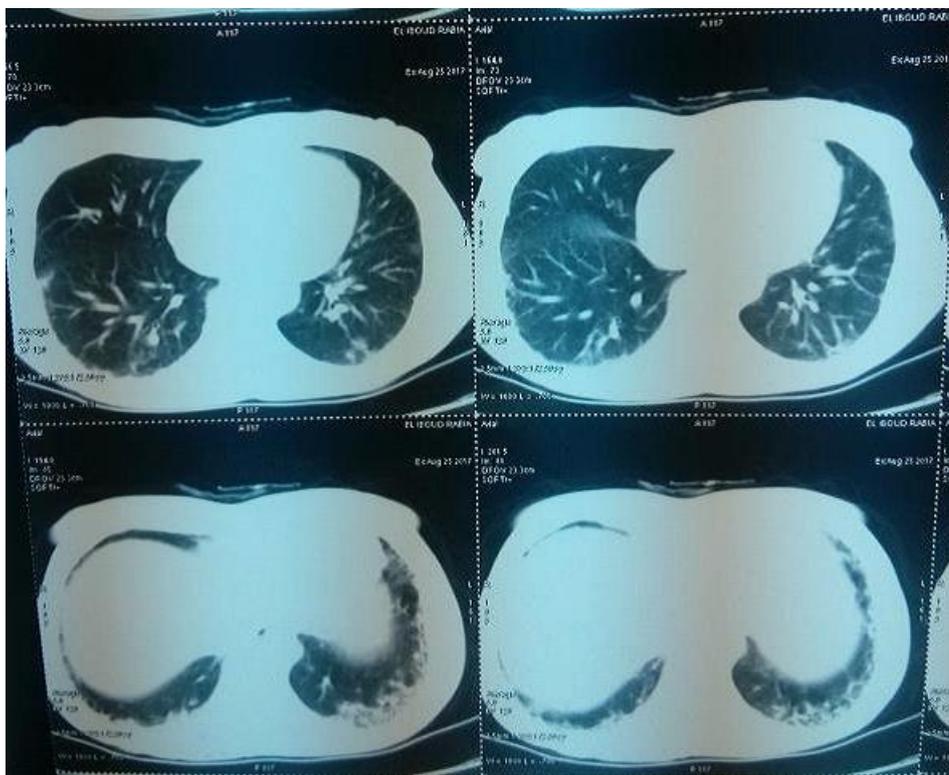
**Fig 2.2 : TDM thoracique objectivant un épaississement des septas interlobulaire avec des images en rayon de miel (flèche rouge) basal bilatérale.**



**Fig 2.3 : Radiographie thoracique après 4 mois du traitement montrant une accentuation du syndrome interstitiel surtout à droite**



**Fig 2.4 : TDM thoracique après 3 mois du traitement**



**Fig 2.5 : TDM thoracique après 6 mois du traitement témoignant une stabilisation des lésions de fibrose.**

### 1.3 Observation N°3 :

T.L âgée de 56 ans mariée et mère de 3 enfants, ayant comme ATCD 2 avortements spontanés, un goitre sous traitements par Levothyroxine, hospitalisée au service de médecine interne le 31/01/18.

Elle présente 4 ans avant son admission au service, des douleurs des petites et grosses articulations périphériques, inflammatoires, une induration et sèchement cutané des extrémités avec un phénomène de Raynaud, et une dysphagie au solide.

L'examen clinique a mis évidence un aspect de peau tendu et tiré au niveau des doigts et au visage, une disparition des rides du front, un nez fin et pincé, une diminution de l'ouverture buccale, avec à l'examen ostéoarticulaire une raideur des mains et des poignets et des douleurs à la palpation des genoux.

Sur le plan respiratoire la patiente avait une dyspnée stade III de la NYHA, avec à l'auscultation pleuropulmonaire des râles crépitants basithoraciques bilatérales.

Le bilan biologique a objectivé des Ac **antinucléaires présents** avec un aspect **homogène**, des **anticorps anti topoisomérase I (anti-SCL70) positifs**, et des Ac anti-centromères absents.

NFS, Ionogramme sanguin et fonction rénal sont normaux, de même un taux normal de CPK et LDH. Le TSHus était normal à 3.09 mUI/L et il n'y avait pas de consommation de complément avec fraction C3c à 1.38 g/L et C4 à 0.50 g/L.

L'ECG était sans anomalies

La FOGD a montré une œsophagite stade I.

La radiographie de poignet a objectivé une déminéralisation osseuse diffuse avec de multiples formations calcifiées et à la TDM un aspect en faveur d'une chondrocalcinose cubito-carpienne et radiocubitale inférieure.

EMG a mis en évidence une atteinte sensitivo-motrice du nerf radial gauche.

Concernant les explorations de l'appareil respiratoire :

la radiographie du thorax a objectivé la présence **d'un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire** à prédominance basithoracique bilatérale. (Fig 3.1)

La TDM thoracique en haute résolution était en faveur **d'un discret épaissement irrégulier péri bronchovasculaire septal et scissural**, image en nid **d'abeille** (rayon de miel) en périphérie et au niveau des bases (marquée surtout é droite). (Fig 3.2)

L'échodoppler cardiaque était sans particularités notamment pas d'HTAP. Les explorations fonctionnelles respiratoires, la gazométrie, le Test de marche de 6 minutes et le lavage bronchoalvéolaire n'ont pas été réalisés.

Le diagnostic d'une **sclérodermie systémique limitée** a été retenu avec une atteinte respiratoire de type **fibrose pulmonaire** prédominante à droite, en périphérie et au niveau des bases (pneumopathie interstitielle).

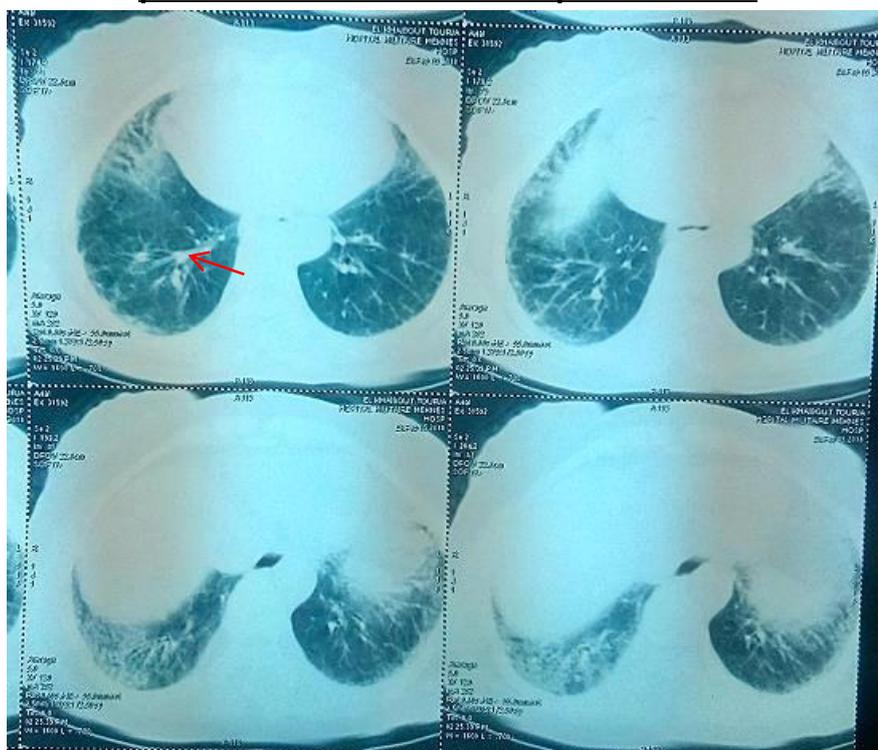
Sur le plan thérapeutique, la patiente a été mise sous cyclophosphamide en bolus mensuel (6 bolus) à la posologie de 1g par bolus comme traitement de l'atteinte interstitielle pulmonaire, avec relais par l'azathioprine 2.5mg/kg/j en per os. Le Bosentan a été indiqué chez la patiente comme traitement de l'atteinte vasculaire (phénomène de Raynaud et troubles trophiques), mais non pris pour des raisons économiques.

L'évolution a été marquée par une diminution de l'importance de la dyspnée avec une disparition des râles crépitant à l'auscultation. Cependant une accentuation du syndrome vasculaire a été notée.

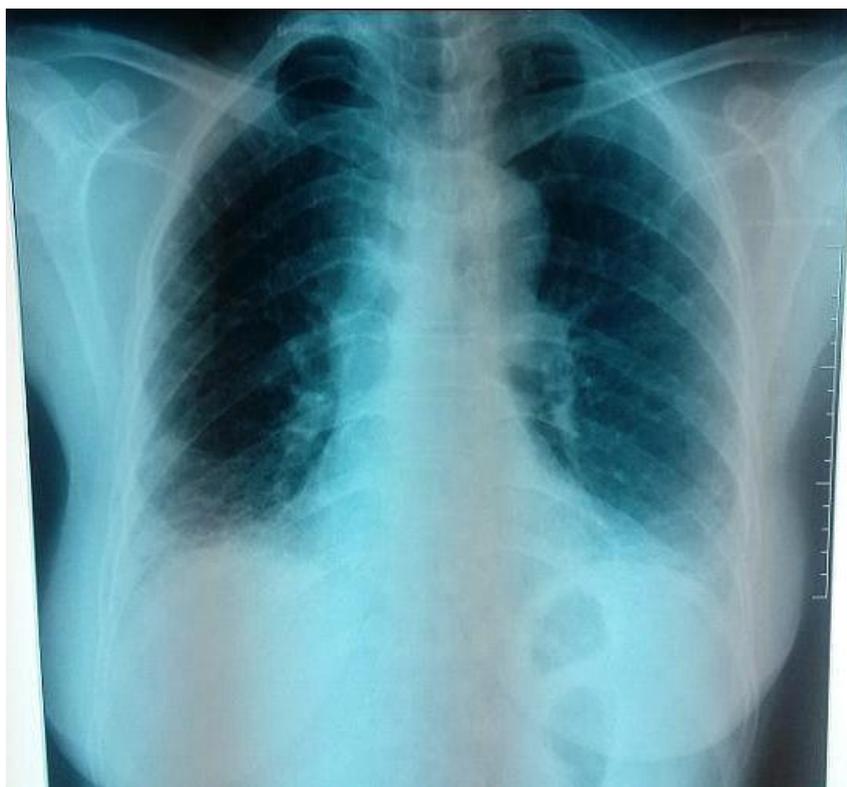
Le bilan radiologique de contrôle a objectivé une stabilisation du syndrome interstitiel radiologique sur la radiographie standard (Fig 3.3) avec persistance du syndrome interstitiel et de l'image en nid d'abeille (visualisée surtout en périphérie à droite) témoignant d'un aspect stationnaire des lésions scanographiques (Fig 3.4).



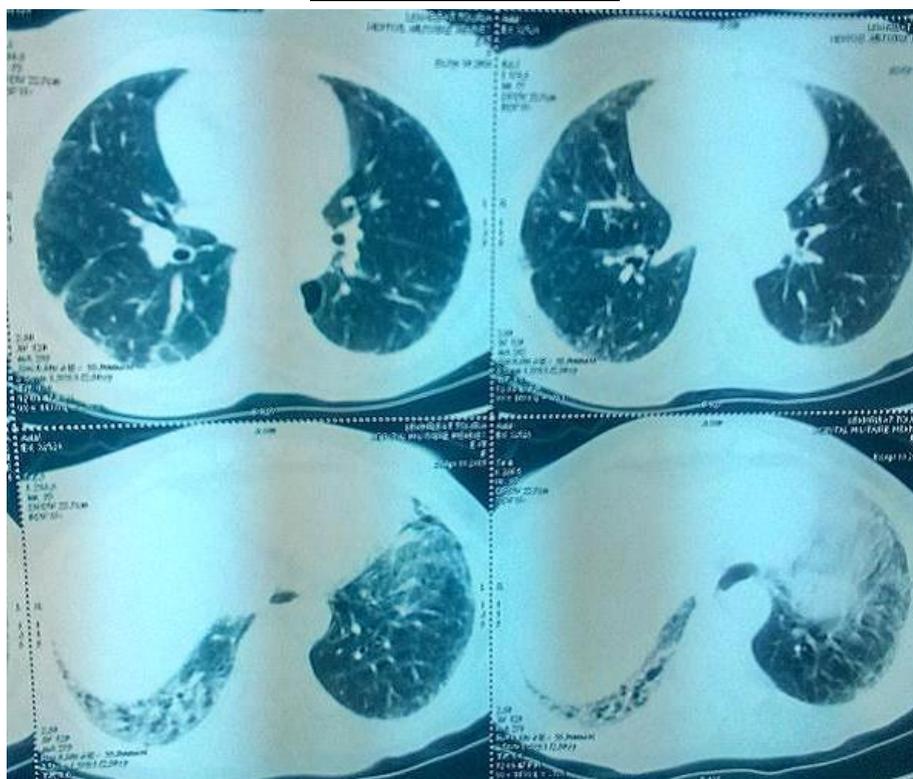
**Fig3.1 : Radiographie thoracique syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale**



**Fig 3.2 : TDM thoracique montrant un discret épaissement irrégulier péri bronchovasculaire septal (flèche rouge) avec image en nid d'abeille (rayon de miel) en périphérie et au niveau de bases**



**Fig 3.3 : Radio thoracique montrant une persistance du syndrome interstitiel après 6 mois du traitement.**



**Fig 3.4 : TDM thoracique après 6 mois du traitement avec un aspect stationnaire des lésions scanographiques**

### 1.4 Observation N°4:

J.A.S âgée de 77 ans, sans ATCD pathologiques notables, hospitalisée au service de médecine interne en Juin 2011.

Elle présente depuis plus 10 ans avant son admission, un phénomène de Raynaud évoluant en 3 phases, une atteinte cutanée distale avec modification de l'aspect de la peau et des polyarthralgies périphériques d'allure inflammatoires.

L'examen clinique a mis en évidence un aspect de la peau étiré au niveau du visage, une sclérodactylie et une sclérose de pieds avec des douleurs à la palpation des articulations (poignet, genou).

Sur le plan respiratoire la patiente avait une dyspnée stade III de la classification NYHA, une toux sèche avec des râles crépitant en basithoracique à l'auscultation pleuropulmonaire.

Biologiquement le bilan immunologique a objectivé des anticorps **anti-nucléaires positifs**, (avec un aspect **moucheté**), Anticorps anti Scl70, et anti DNA natifs négatifs.

NFS, ionogramme sanguin et fonction rénale normaux.

VS : 18 mm à la 1<sup>ère</sup> heure, CRP : 2 mg/l ; Facteur rhumatoïde : 15Ui/mL.

A l'ECG une déviation à gauche de l'axe du cœur avec une hypertrophie auriculaire gauche et un héli bloc gauche antérieur.

La radiographie des 2 mains a montré une déminéralisation diffuse des phalanges avec des calcifications sous cutanées des doigts.

La radiographie du Rachis lombaire a objectivé la présence d'un tassement vertébral.

Aux explorations de l'appareil respiratoire :

La radiographie thoracique a mis en évidence un **arc moyen gauche convexe** (témoignant une éventuelle dilatation de l'artère pulmonaire) avec des nodules pulmonaires en para cardiaque droite. (Fig 4.1)

La TDM thoracique en haute résolution a objectivé un aspect en **verre dépoli diffus** avec des **images réticulaires (réticulations)** prédominant aux bases et des **micronodules pulmonaires centro-lobulaires diffus** associé à une **dilatation des artères pulmonaires**.

En conclusion une fibrose débutante aux bases avec dilatation des artères pulmonaires. (Fig 4.2)

Aux explorations fonctionnelles respiratoires la patiente avait un **trouble ventilatoire restrictif léger** avec une **CPT à 74.9%** et une **CVF à 72.5%** (chez une patiente non coopérante) et la mesure de DLCO n'a pas été réalisée.

L'échodoppler a objectivé une VmIT normale (**pas d'HTAP**), des cavités droites (OD et VD) non dilatées avec une **péricardite minime sans retentissement**.

La gazométrie du sang, le lavage broncho-alvéolaire et le test de marche de 6 minutes n'ont pas été réalisés.

Le diagnostic de **sclérodermie systémique limitée** a été retenu avec une atteinte de l'appareil respiratoire à type de **fibrose pulmonaire** débutante.

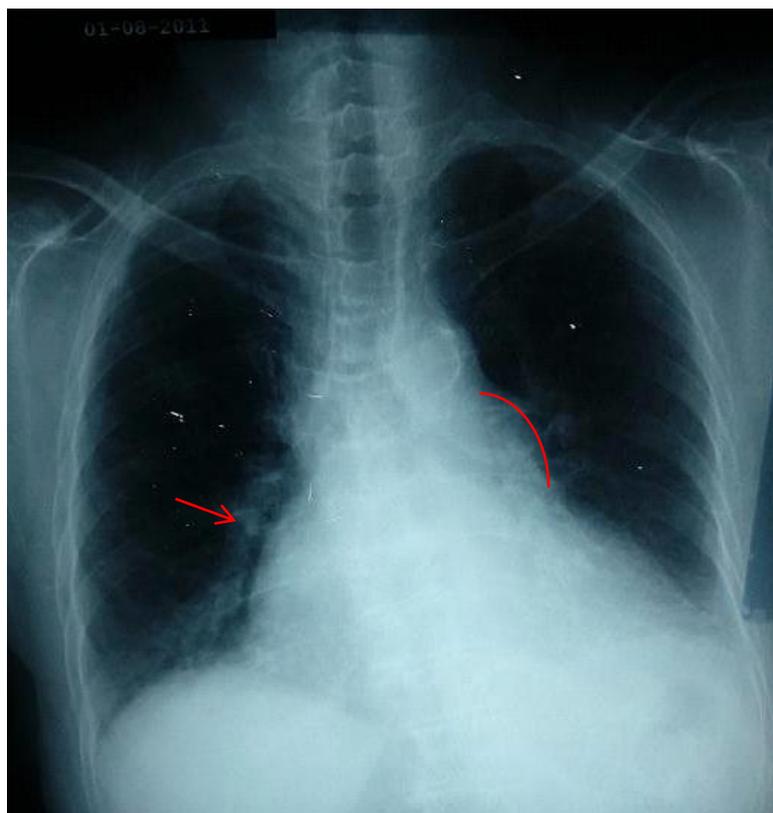
La décision thérapeutique était de mettre la patiente sous cyclophosphamide en bolus mensuel à la posologie de 1g par bolus avec un nombre total de 6 bolus.

L'azathioprine n'a pas été administré chez cette patiente.

L'évolution sur le plan clinique a été marquée par l'amélioration des signes fonctionnels respiratoires (dyspnée et toux sèche).

La radiographie de contrôle (après 6 du traitement) a objectivé une stabilisation des lésions radiologiques. (Fig 4.3)

Une TDM thoracique et des EFR ont été demandées mais la patiente a été perdue de vue.



**Fig 4.1 : Radiographie thoracique montrant un arc moyen gauche convexe (arc rouge) avec des nodules pulmonaires en para cardiaque droit (flèche rouge)**



**Fig 4.2 : TDM thoracique avec un aspect en verre dépoli diffus (flèches rouges), des images réticulaires prédominant aux bases et des micronodules pulmonaires centro-lobulaires diffus**



**Fig 4.3 : Radiographie de contrôle après 6 mois du traitement.**

### 1.5 Observation N°5 HTAP :

R.Z âgée de 68 ans, mariée et mère de 6 enfants, suivie depuis 2004 pour sclérodermie au CHU Hassan II de Fès pour laquelle elle a bénéficié de 6 bolus de Cyclophosphamide en 2006, hospitalisée dans notre formation (pour la 1<sup>ère</sup> fois) le 12/11/07.

Elle présente depuis 10 ans avant son admission au service, un phénomène de Raynaud, des fourmillements des doigts suite à l'exposition au froid, des ulcérations pulpaire avec hémorragie sous unguéale du pouce, et comme signes extra cutanés des polyarthralgies d'allure inflammatoires, une dysphagie aux solides et des troubles de transit suite à l'incontinence anale, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré et d'altération de l'état général.

L'examen clinique trouvait une sclérodactylie, un aspect scléreux du visage, une microstomie avec des lèvres fines, une sclérose cutanée des pieds associée à des troubles de pigmentation au niveau des jambes et des avant-bras, des télangiectasies palmaires, et des cicatrices d'ulcération du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> doigt de la main droite. L'examen des phanères trouve également une alopecie cicatricielle.

Sur le plan respiratoire la patiente développait (8 ans après le début des premières manifestations cutanées) une dyspnée stade III NYHA associée à une toux ramenant parfois des expectorations blanchâtres avec hépatalgie d'effort. L'examen de l'appareil respiratoire trouve des râles crépitants au niveau des 2 bases pulmonaires.

L'examen cardiovasculaire objective la **présence des signes d'insuffisance cardiaque droite** (turgescence des veines jugulaire, œdèmes des membres inférieurs,

et un reflux hépatojugulaire) avec à l'auscultation cardiaque un **assourdissement des bruits du cœur**.

Le bilan biologique a objectivé des **Anticorps anti nucléaires positifs** (Aspect moucheté), et une **négativité** du reste du bilan immunologique notamment les anticorps anti centromères, Ac anti Scl70 (anti-topoisomérase) et anti DNA natifs. Hémogramme, fonction rénale et ionogramme sanguin normaux. on ne notait pas de syndrome inflammatoire avec une VS : 38 mm(1<sup>ère</sup> heure), CRP :4.2 mg/L.

TP :78% ; INR :1.15 .Protides totaux : 97mg/l et l'acide urique à 81 mg/L.

ECG a mis en évidence une **déviaton axiale gauche, une Hypertrophie ventriculaire droite avec Bloc de branche gauche (BBG) complet**.

FOGD a montré un **œsophage hypotonique avec béance cardiale**.

Concernant les explorations de l'appareil respiratoire.

La radiographie thoracique a objectivé un **arc moyen gauche convexe** (dilatation de l'artère pulmonaire), et une **cardiomégalie** avec index cardiothoracique ICT=0.7. (Fig 5.1)

(pas signes en faveur de la pneumopathie interstitielle à la radiographie standard)

La TDM thoracique en haute résolution a retrouvé un aspect en verre dépoli associé à un **épaississement septal (lignes de kerley) au niveau des 2 bases pulmonaires** avec une **cardiomégalie** intéressant toutes les cavités cardiaques. (Fig 5.2)

Une Echodoppler a été réalisée le 02/2008 chez la patiente revenant en faveur d'une **HTAP avec une PAPs=50 mmHg, une insuffisance tricuspide Grade I, Insuffisance mitrale Grade I** avec un état normal des cavités droites (OD et VD de taille

normale).

Le cathétérisme cardiaque droit n'a pas été réalisé.

Aux explorations fonctionnelles respiratoires (faite le 04/2007) la patiente avait un **léger syndrome restrictif** (diminution de la capacité pulmonaire totale CPT à 77 %, CVF normale à 95%), et une **diminution du DLCO** (DLCO à 74%) avec du rapport DLCO/VA normal.

Le lavage bronchiolo alvéolaire et le test de marche de 6 minutes n'ont pas été réalisés.

Donc le diagnostic de **sclérodermie systémique diffuse** a été retenu chez la patiente avec une atteinte pulmonaire à type de **pneumopathie interstitielle** diffuse à prédominance **basale** et une **hypertension artérielle pulmonaire HTAP** (sur échodoppler cardiaque).

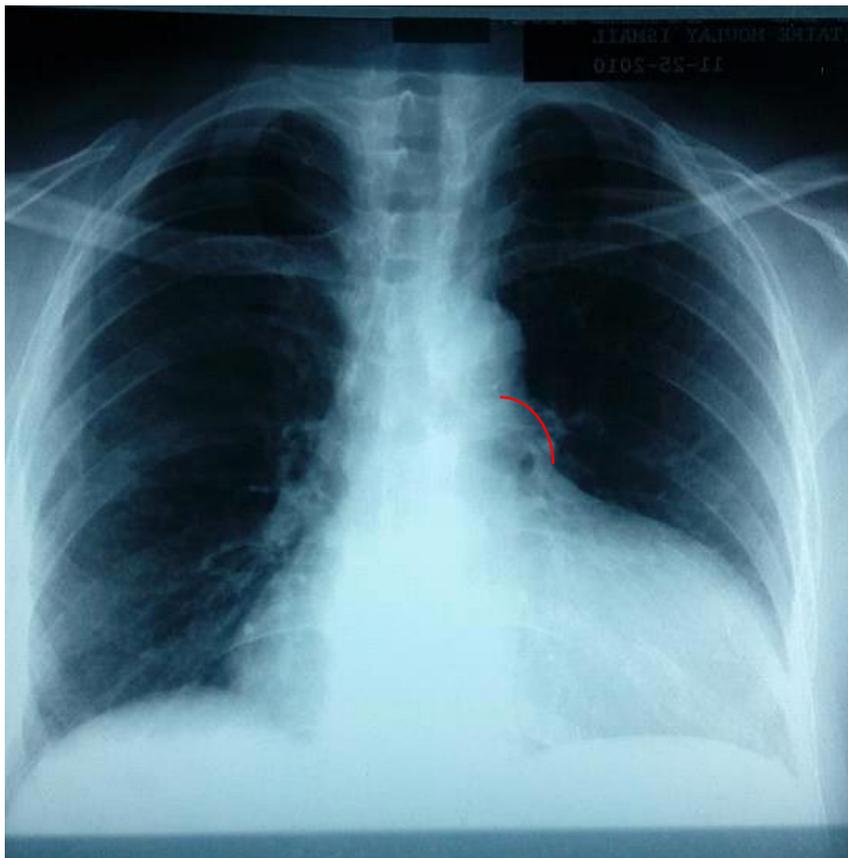
A noter que la patiente avait bénéficié en 2006 d'un traitement par cyclophosphamide en bolus mensuel intraveineux (6 bolus au total) à la posologie de 1g par bolus et on ne disposait pas des données cliniques et paracliniques initiales. L'azathioprine n'a pas été administré chez cette patiente.

Concernant la prise en charge thérapeutique de l'HTAP, la patiente avait bénéficié d'un traitement conventionnel à base d'Aspirine 160mg/j, captopril 50mg/j, Naftidrofuryl 200mgX3/j et l'évolution a été marquée par une amélioration des manifestations respiratoires notamment de la dyspnée et une TDM thoracique a été réalisée en 2014 concluant à l'absence de lésion pleuropulmonaire d'allure évolutive.

Aux explorations fonctionnelles respiratoires (faite le 02/2014), on notait une persistance du syndrome restrictif avec une CVF à 79%/95%, une CPT à 77%/77% avec une aggravation de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone de 10% DLCO à 64%/74%.

Un suivi Echocardiographique annuel a été indiqué chez la patiente, les Echodopplers de contrôle ont objectivé, une amélioration significative des chiffres de la pression artérielle pulmonaire systolique avec une PAPs à (35 mmHg, 40 mmHg, et 37 mmHg) aux années (2010, 2013 et 2014) respectivement, par rapport à une PAPs à 50mmHg en 2008.

Le contrôle échocardiographique a montré également un aspect en faveur d'une cardiomyopathie dilatée du VG avec une altération de la fonction systolique et une hypokinésie sévère en postéro inférieur, éventuellement d'origine ischémique. ensuite la patiente a été mise sortante sous Trimétazidine 35mgX2/j, Losartan 50mg/j et furosémide 40mg/j.



**Fig 5.1 : Radiographie thoracique montrant un arc moyen gauche convexe (arc rouge) avec une cardiomégalie.**



**Fig 5.2 : TDM thoracique en fenêtre médiastinale montrant une cardiomégalie intéressant toutes les cavités cardiaques.**

**TABLEAU RECAPITULATIF :****Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus dans notre étude.**

Cas	1	2	3	4	5
Type d'atteinte pulmonaire	PID	PID	PID	PID	PID+HTAP
Type de la sclérodermie	Diffuse	Diffuse	Limitée	Limitée	Diffuse
Sexe	F	F	F	F	F
Age	60 ans	44 ans	56 ans	77 ans	68 ans
Antécédents	Amputation du 4 <sup>ème</sup> doigt gauche	Anémie ferriprive sous TTT martial	Goitre sous TTT lévothyroxine 2 avortements Spontanés	Aucun	Aucun
Intervalle entre le diagnostic de l'atteinte pulmonaire et le début des 1 <sup>ers</sup> signes de la ScS	8 ans	6 ans	4 ans	10 ans	10 ans
Signes fonctionnels respiratoires	Absents (Au début)	Dyspnée Stade III	Dyspnée Stade III	Dyspnée Stade III + Toux sèche	Dyspnée Stade III, toux, expectorations blanchâtres + des hépatalgies d'effort
Signes physiques Cardiopulmonaires	Absents	Absents	Râles crépitants basithoraciques bilatérales	Râles crépitants basithoraciques bilatérales	Râles crépitants basithoraciques +TVJ, œdèmes des MI+ et assourdissement des BC

Bilan biologique	<p>Anémie hypochrome microcytaire</p> <p>*VS et CRP normales</p>	<p><b>*Bi-cytopénie</b> (Anémie, lymphopénie, neutropénie)</p> <p>* EPP : <b>hypergammaglobulinémie</b> avec hypoalbuminémie</p> <p>*Immunofix : <b>Augmentation</b> polyclonales des <b>IgG kappa</b></p> <p>*Sérologies : HVB, HVC, HIV et syphilis négatives</p>	<p>*NFS, Ionogramme sanguin Fonction rénale normaux</p> <p>*TSHus :3.09</p> <p>*C3c :1.38</p> <p>C4 :0.50</p>	<p>*NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale normaux</p> <p>*VS : 18</p> <p>*CRP :2</p> <p>*Facteur Rhumat :15</p>	<p>*NFS, Fonction rénale et Ionogramme sanguin normaux.</p> <p>*Sd inflammatoire <b>VS :38</b></p> <p>*CRP :4.2</p> <p>*Taux normaux de TP et INR</p> <p>*Sérologies virales négatives.</p>
Profil Immunologique	<p><b>*Ac Anti Scl 70 positifs</b></p> <p><b>*AAN positifs</b></p> <p><b>*Ac anti SSA Positifs</b></p> <p>*Ac Anti centromères négatifs</p>	<p><b>*Ac anti Scl70 positifs</b></p> <p><b>*AAN positifs</b></p> <p>*Ac Anti DNA natifs, anti Sm, Anti SSA et anti SSB : négatifs</p>	<p><b>*Ac Anti Scl 70 positifs</b></p> <p><b>*AAN positifs</b></p> <p>*Ac Anti centromères négatifs</p>	<p><b>*AAN Positifs</b></p> <p>*Ac Anti Scl70, Anti DNA natifs négatifs</p>	<p><b>*AAN Positifs</b></p> <p>*Ac Anti scl 70, anti centromères et anti DNA natifs négatifs</p>
ECCG	Normal	Normal	Normal	Déviaton axiale gauche + hypertrophie auriculaire gauche + HBBG ant.	Déviaton axiale gauche, Hypertrophie ventriculaire droite avec BBG complet.

Radiographie Thoracique	<b>Syndrome interstitiel réticulaire diffus</b> à prédominance basal bilatéral.	<b>Syndrome interstitiel réticulo-nodulaire</b> aux niveau bases pulmonaires.	<b>Syndrome interstitiel réticulo-nodulaire</b> bilatéral à prédominance basale	<b>Arc moyen gauche convexe + des nodules pulmonaires</b> en para cardiaque gauche	<b>Arc moyen gche convexe+ cardiomégalie ICT :0.7</b> Absence du Sd interstitiel à la radiographie
TDM Thoracique	Verre dépoli bilatéral basal et Qlq images en nid d'abeilles localisées Evoquant une fibrose localisée des 2 bases + Emphysème pulmonaire	Images en <b>rayon de miel</b> avec un <b>épaississement des septas inter lobulaires basal bilatéral.</b>	<b>Discret épaississement irrégulier péri bronchovasculaire septal et scissural,</b> image en <b>rayons de miel</b> en périphérie et au niveau des bases	<b>Verre dépoli diffus + réticulations</b> prédominant aux bases + <b>micronodules</b> pulmonaires centrolobulaires diffus + <b>dilatation de l'artère pulmonaire</b>	<b>Verre dépoli + Epaissement septal au niveau des 2 bases pulmonaires (lignes de kerley) + cardiomégalie</b> intéressant toutes les cavités cardiaques.
EFR	TV restrictif léger <b>CVF :76%</b> <b>CPT :79%</b>	Non réalisées	Non réalisées	Trouble ventilatoire <b>restrictif léger :</b> <b>CPT 74.9%</b> et <b>CVF 72.5%</b> (Mesure DLCO non faite)	<b>TV Restrictif léger</b> <b>CPT :77%</b> CVF :95% (N) <b>*Diminution de la DLCO : 74%</b> <b>*DLCO/VA : normal :100%</b>
Echo-doppler cardiaque	PAPs : 30 mmHg ( <b>Pas d'HTAP</b> ) + <b>Insuffisance mitrale Grade I</b>	<b>Normale (Pas d'HTAP)</b>	<b>Normale (Pas D'HTAP)</b>	<b>Péricardite minime + Pas d'HTAP</b>	<b>HTAP avec une PAPs à 50 mmHg</b> <b>IT et IM Grade I</b> Etat normal des cavités droites.

Traitement	Prednisone 5mg/j + Cyclophosphamide 6 bolus + Azathioprine 2mg/kg/j arrêtée après 3 mois	Prednisone 10mg/j + Cyclophosphamide 6 bolus 1g/bolus + Azathioprine en relais 50m*2/j	Cyclophosphamide 6 bolus 1g/bolus + Azathioprine 2.5mg/kg/j	Cyclophosphamide 6 bolus 1g/bolus	Cyclophosphamide 6 bolus (en 2006) + Traitement conventionnel de l'HTAP : Aspirine 160mg/j, captopril 50mg/j, Naftidrofuryl 200mg*3/j
Evolution	Amélioration des lésions de fibrose à la TDM + Amélioration du Sd restrictif (CVF 86 / 76%)	Stabilisation des lésions pulmonaires à la TDM	Amélioration de la dyspnée) + Stabilisation des lésions à la Radiographie et à la TDM de contrôle	Amélioration clinique (Dyspnée + toux sèche) *Stabilisation des lésions à la Radio standard. Après, la patiente a été perdue de vue.	Amélioration de la dyspnée Amélioration de la PAPs sous traitement. +persistance du Sd restrictif avec Aggravation de la DLCO (64/74%) Aggravation de la Fonction systolique du VG + développement d'une CMD.

# **DISCUSSION :**

## **I-La sclérodermie systémique :**

### **1.1 DEFINITION**

La sclérodermie systémique (ScS) est une connectivite multisystémique du tissu conjonctif caractérisée par des anomalies de la microcirculation, des désordres du système immunologique et des dépôts massifs de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire dans la peau et dans les organes entraînant une fibrose et une oblitération vasculaire.

### **1.2 PHYSIOPATHOLOGIE**

La physiopathologie de la sclérodermie systémique est assez complexe, mais elle est caractérisée par trois éléments principaux :

- une hyperactivité des fibroblastes, génétiquement prédisposés ;
- une activation des cellules endothéliales qui sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance qui vont activer les fibroblastes ;
- une réaction immunitaire caractérisée par l'activation de différentes cellules immunitaires (macrophages, mastocytes, lymphocytes, plaquettes).

#### **1.2.1 Facteurs génétiques :**

La présence d'antécédents familiaux de sclérodermie systémique représente actuellement le plus important facteur de risque de développer la maladie [8] Cependant une étude analysant la prévalence de la maladie chez des jumeaux mono et dizygotes montre une concordance faible et similaire dans les 2 cas (4,7 % en moyenne) [9].

S'il est clair que la sclérodermie systémique n'est pas une maladie uniquement déterminée par des facteurs génétiques, de nombreux gènes pourraient interagir pour

favoriser le déclenchement de la maladie et en influencer la présentation clinique et sérologique (forme diffuse ou cutanée limitée, vasculaire ou fibrosante, Ac anticentromère ou anti-ADN-topo-isomérase 1).

enfin, des études génétiques ont été effectuées et elles ont mis en évidence plusieurs régions associées au phénotype de sclérodermie comprenant le gène *secreted protein acid and rich in cystein* ou ostéonectine (SPARC), complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), Fibrilline1 (FBN1) et topoisomérase I (TOPO I) et *platelet derived growth factor beta* (PDGF) [10,11]

Un grand nombre d'autres polymorphismes génétiques ont été étudiés chez les patients sclérodermiques. Cependant, aucun d'entre eux n'apparaît très fortement associé à la maladie et la seule prédisposition génétique ne suffit pas à expliquer la survenue de cette maladie.

### 1.2.2. Anomalies endothéliales

Les facteurs vasculaires jouent un rôle important dans la pathogénie de la ScS. Le spasme artériel et artériolaire (atteinte fonctionnelle) puis la prolifération myo-intimale (atteinte structurale), sont impliqués dans la survenue du syndrome de Raynaud, mais également dans la survenue des manifestations vasculaires sévères comme la crise rénale et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

#### *\*Cellules endothéliales*

Dans la ScS, les lésions initiales semblent siéger au voisinage immédiat des cellules endothéliales [12]. Les modifications endothéliales semblent précéder l'agrégation plaquettaire et l'infiltrat de cellules mononucléées ; les molécules d'adhésion auraient, à ce stade, un rôle majeur en favorisant le recrutement de

leucocytes activés dans les tissus cibles [13]. Une apoptose précoce des cellules endothéliales a été mise en évidence.

L'endothéline-1 (ET-1) est un vasoconstricteur puissant qui semble jouer un rôle crucial dans la pathogénie de la ScS. De nombreux travaux ont montré que les taux plasmatiques d'ET-1 étaient élevés au cours de cette maladie, et que l'ET-1 stimulait la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes [14], constituant ainsi un des liens entre les anomalies vasculaires et profibrotiques caractéristiques de la ScS.

À l'opposé, le monoxyde d'azote d'origine endothéliale qui est vasodilatateur, antiagrégant et inhibiteur de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires pourrait être déficitaire à l'état basal et produit en excès en présence de protéines de l'inflammation, participant aux phénomènes de cytotoxicité [15]. En effet les modifications de production de vasomodulateurs favorisent le spasme vasculaire qui induit des lésions d'ischémie-reperfusion et la production de radicaux libres.

Les radicaux libres sont également impliqués dans la pathogénie de la ScS, La surproduction de radicaux pourrait provenir des phénomènes d'ischémie reperfusion liés au vasospasme. Une production accrue de radicaux libres par les fibroblastes dermiques de peau lésée a été associée à la synthèse augmentée de collagène [16].

#### *\*Angiogenèse*

Il existe au cours de la ScS des anomalies de l'angiogénèse ; les concentrations sériques d'endostatine, inhibiteur de l'angiogénèse dérivé du collagène de type XVIII, sont élevées, et des élévations de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et de la kallikreine ont été rapportées [17,18].

De nouvelles données ont été récemment publiées concernant le rôle clé du facteur de croissance endothéliale VEGF (*vascular endo-thelial growth factor*) dans

l'atteinte vasculaire de la ScS. En premier lieu, l'aspect tardif en capillaroscopie représenté par une atteinte vasculaire sévère avec des plages avasculaires étendues est associé à une augmentation des taux de VEGF [19]. De plus, le VEGF pourrait agir comme un lien moléculaire entre l'atteinte vasculaire et la fibrose, comme cela a été suggéré dans deux études récentes [20,21].

#### *\*Cellules musculaires lisses vasculaires*

Les cellules musculaires lisses participent au dérèglement du contrôle du tonus vasculaire [22]. De plus, ces cellules secondairement activées sous l'effet de l'hypoxie et l'agrégation plaquettaire semblent migrer vers l'intima et se transformer en myofibroblastes [23], favorisant les lésions de prolifération myo-intimales observées au cours de la ScS.

### **1.2.3. Anomalies des fibroblastes**

Les mécanismes conduisant à la survenue de lésions de sclérose chez les patients sclérodermiques sont encore incomplètement élucidés.

#### *\*Anomalies intrinsèques des fibroblastes*

De nombreux travaux ont mis en évidence des anomalies intrinsèques des fibroblastes de patients sclérodermiques [24].

Le *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) est synthétisé par le fibroblaste et par les cellules endothéliales. Sa fixation sur ses récepteurs spécifiques induit une transduction de signal impliquant les protéines intracytoplasmiques smad (smad 2 et smad 3).

smad 4 s'associe alors avec smad 2 et smad 3 et l'ensemble migre dans le noyau où il régule la transcription de certains gènes, en particulier du gène codant pour le procollagène.

Comparativement aux fibroblastes de sujets sains, les fibroblastes de malades

sclérodermiques présentent une accumulation nucléaire anormale et spontanée de molécules smad 3 phosphorylées en l'absence de stimulation par le TGF  $\beta$  [25], ainsi qu'un défaut d'expression de smad 7, élément inhibiteur de cette cascade de signalisation

Au cours de la ScS, les fibroblastes synthétisent de grandes quantités de *connective tissue growth factor* (CTGF), même en l'absence de stimulation par le TGF- $\beta$  [26]. Cet excès de CTGF entraîne une dérégulation de la croissance des cellules endothéliales et des fibroblastes ainsi qu'un excès de synthèse de collagène.

Les fibroblastes de patients sclérodermiques sont résistants à l'apoptose médiée par le système Fas-Fas ligand comparativement à des fibroblastes de sujets sains [27]. Ils synthétisent spontanément de grandes quantités de radicaux libres (ions superoxydes ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) et de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), molécules qui stimulent de manière autocrine la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène [28].

#### *\*Activation des fibroblastes par des facteurs extrinsèques*

En plus des anomalies intrinsèques des fibroblastes, des éléments du microenvironnement comme certaines cytokines, anticorps (Ac), ou radicaux libres pourraient également influencer le comportement des fibroblastes et conduire au processus de fibrose.

Les patients sclérodermiques ont des taux sériques élevés d'IL-4

l'IL-4 stimule la croissance des fibroblastes, augmente le dépôt de la matrice extracellulaire au niveau des tissus et est de fait impliquée dans la pathogénie de la ScS [29]. Dans les pneumopathies infiltrantes diffuses de la ScS, l'alvéolite lymphocytaire est constituée d'une majorité de lymphocytes T CD8+ qui produisent des quantités augmentées d'ARNm codant pour l'IL-4 [30].

Au cours de la ScS, le TGF- $\beta$  semble jouer un rôle prépondérant sur l'activation et la survie des fibroblastes ainsi que sur la synthèse de fibres de collagène [31]. Le TGF $\beta$  est synthétisé par les fibroblastes, les lymphocytes T et les CE [31]. Il stimule la prolifération cellulaire et la différenciation et augmente la synthèse de la matrice extracellulaire par les fibroblastes. Il peut rendre des fibroblastes résistants à l'apoptose et entraîner la transformation en myofibroblastes de fibroblastes normaux et une augmentation de synthèse de la matrice extracellulaire.

Le CTGF, qui entraîne une augmentation de la synthèse de collagène, n'est synthétisé par les fibroblastes qu'en présence de TGF- $\beta$ . Ainsi, le TGF- $\beta$  semble jouer un rôle dans l'induction de la fibrose plutôt que dans son maintien [32].

#### **1.2.4. Activation du système immunitaire**

##### *\*Anomalies de l'immunité cellulaire*

Plusieurs arguments sont en faveur d'un rôle des LT dans la pathogénie de la sclérodermie systémique, des LT CD4<sup>+</sup> activés qui siègent dans les zones périvasculaires du derme, au contact des fibroblastes, infiltrent très précocement le derme des patients atteints de ScS [33].

Sakkas et al. ont montré que l'expansion lymphocytaire T  $\alpha\beta$  dans le derme était oligoclonale et non polyclonale, observation qui suggère le rôle possible d'un ou plusieurs antigènes du derme à l'origine de l'expansion anormale des LT chez les patients atteints de ScS.

En revanche, l'implication de chémokines et notamment, de MCP-1 sécrétée par les fibroblastes est démontrée dans le recrutement cutané des lymphocytes [34].

Une fois recrutés, les LT interagissent localement avec les fibroblastes et les CE. La population  $\gamma\delta$  aurait un effet cytotoxique direct sur les CE, mais l'interaction entre ces cellules semble principalement médiée par la sécrétion de cytokines.

Quelques travaux récents d'une équipe suggèrent un rôle régulateur des LT sur l'activation des fibroblastes et la synthèse de collagène [35,36].

#### \*Anomalies de l'immunité humorale

Des données récentes ont mis en évidence l'existence d'une activation lymphocytaire B au cours de la ScS.

Il est important de mentionner que les LB ne sont pas seulement des cellules productrices d'Ac mais sont aussi des cellules présentatrices d'antigènes et produisent de l'IL-6 capable de stimuler directement les fibroblastes. Le LB de patients sclérodermiques est significativement (environ 20 %) plus élevée comparativement aux sujets sains, tandis que l'expression des molécules CD20, CD22, et CD40 était normale [37].

La majorité des patients atteints de ScS ont des auto-Ac détectables dans le sérum. De plus, des associations particulières entre certains types d'auto-Ac et certaines manifestations cliniques sont bien établies, ce qui suggère une implication particulière des LB dans la ScS même si un rôle pathogénique direct de ces cellules n'a pas été démontré.

CD19 fait partie des molécules régulées par le *B cell activating factor* (BAFF), Les patients sclérodermiques, comme ceux atteints de lupus érythémateux disséminé ou un Syndrome de Sjögren ont des taux sériques significativement plus élevés de molécule BAFF que des sujets sains [38]. De plus, ce taux sérique semble corrélé à la sévérité de l'atteinte cutanée.

Concernant les Autoanticorps ; Quatre-vingt-dix pour cent des patients sclérodermiques ont des Ac antinucléaires (AAN) dans leur sérum. Certains auto-Ac sont très spécifiques de la ScS et/ou associés à une forme clinique particulière de la maladie (Ac antitopoisomérase I , Ac Anticentromère ...)

*\*Au sujet des anomalies de l'immunité innée.*

Les monocytes sont détectés sur des biopsies cutanées à la phase précoce de la ScS, tandis qu'à ce stade les LT sont présents en quantités moins importantes. Les monocytes jouent probablement un rôle pathogène important à un stade très précoce de la maladie [39] en synthétisant des facteurs solubles influençant la croissance, la différenciation et le chimiotactisme des fibroblastes [40].

De plus, de nombreuses cytokines de l'inflammation sont produites par les fibroblastes de patients sclérodermiques. Le TNF- $\alpha$  inhibe la synthèse du collagène par les fibroblastes de sujets sains .

Mais au cours de la ScS, les fibroblastes sont résistants à l'effet inhibiteur du TNF- $\alpha$ , qui ne peut cependant supprimer complètement la production de CTGF [41]. Dans la ScS les fibroblastes sont activés, et se différencient en myofibroblastes et produisent des quantités accrues de matrice extracellulaire.

Certaines cytokines comme le TGF- $\beta$  ou le PDGF sont impliquées dans le chimiotactisme des fibroblastes, stimulent leur prolifération et augmentent la synthèse de matrice extracellulaire.

Les cellules endothéliales activées sont capables de produire des cytokines pro-inflammatoires

Les monocytes/macrophages comme les fibroblastes des patients sclérodermiques produisent du TNF-  $\alpha$  \_

Alors que Les cellules mastocytaires, comme les lymphocytes T produisent de grandes quantités d'IL-4.

### 1.2.5 Synthèse physiopathologique :

L'activation fibroblastique qui conduit à la fibrose caractéristique de la ScS résulte de lésions microvasculaires avec agression endothéliale accompagnée d'une réaction inflammatoire et immunitaire dérégulée.

*Étape 1.* Activation endothéliale, perméabilité, expression de molécules d'adhésion et dépôt de plaquettes conduisent à la synthèse de vasomodulateurs, de cytokines, de facteurs de croissance et de chimiokines.

*Étape 2.* Différentes cellules inflammatoires et immunitaires sont recrutées et activées. Elles produisent de l'interféron de type 1, des cytokines Th2, de l'interleukine 6, des facteurs de croissance et des autoanticorps.

*Étape 3.* Les fibroblastes sont activés par ces stimulus, produisent de la matrice de façon dérégulée, se différencient en myofibroblastes qui entretiennent le processus avec une matrice désorganisée, des troubles métaboliques en réponse au stress mécanique et à l'hypoxie, une production d'espèces réactives de l'oxygène et de facteurs de croissance conduisant au remodelage vasculaire et à la fibrose tissulaire.

PDGF : *platelet-derived growth factor* ;

MEC : matrice extracellulaire ;

VEGF : *vascularendothelial growth factor*

PF4 : *platelet factor 4* ;

CMH: complexe majeur

IFN- $\alpha$  : interféron alpha ;

d'histocompatibilité ;

ROS : espèces réactives de l'oxygène ;

CTGF : *connective tissue growth factor*;

IL : interleukine ;

TGF $\beta$  : *transforming growth factor-beta*

NO : monoxyde d'azote.

TLR : *toll-like receptor* ;

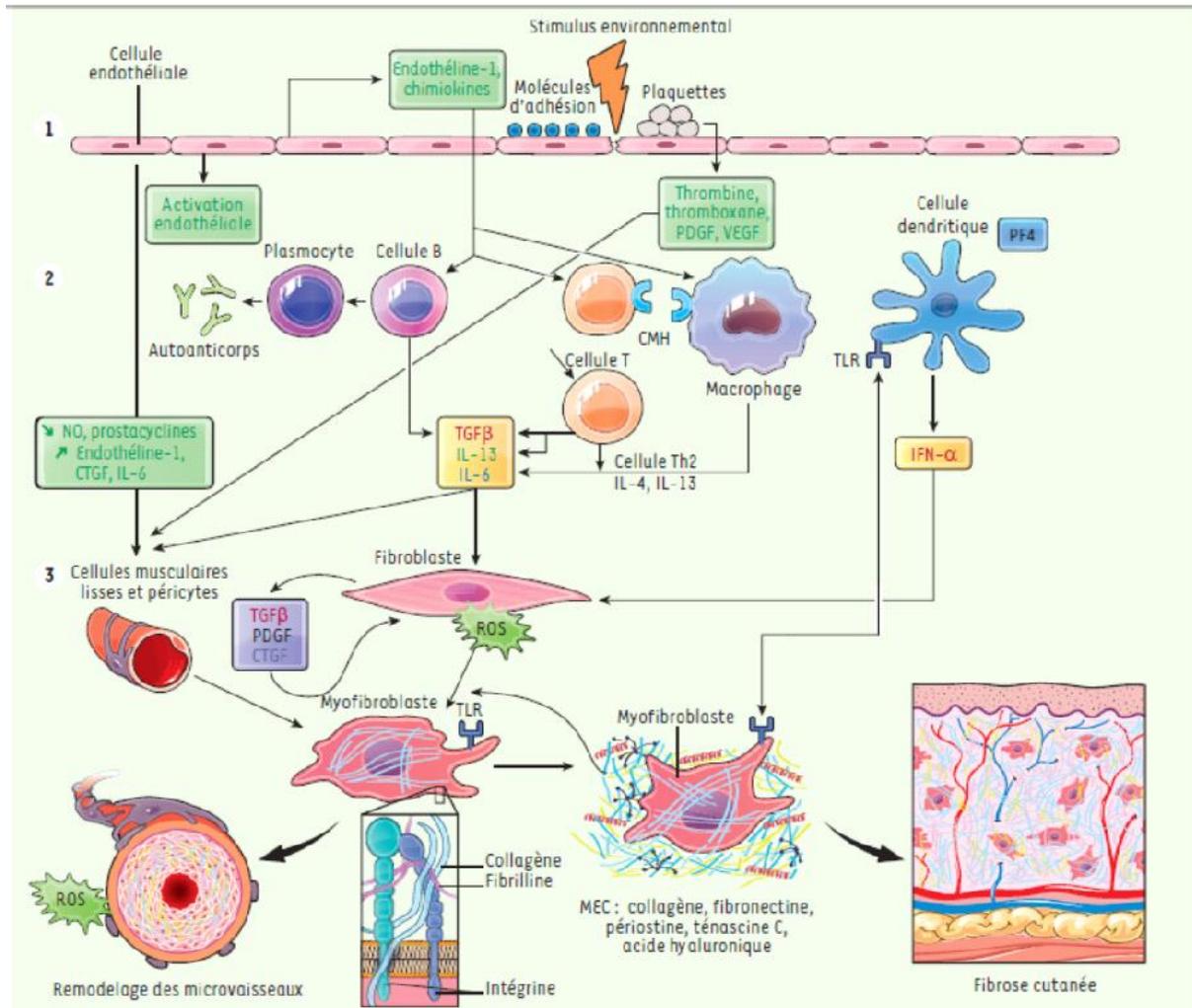


Figure 6. Synthèse physiopathologique.

### **1.3. Clinique**

La sclérodermie systémique associe une atteinte cutanée caractérisée par une induration localisée ou diffuse et une atteinte viscérale variable responsable de la gravité de la maladie. En fonction de l'étendue de l'atteinte cutanée, la distinction est faite entre une forme limitée et une forme diffuse.

Les manifestations cliniques sont très diverses, conséquences de l'atteinte vasculaire, des lésions de fibrose et de la réaction inflammatoire, l'atteinte viscérale peut survenir dans les deux formes, mais avec une prévalence différente. Elle peut concerner le tractus gastro-intestinal, les poumons, les reins, le système musculosquelettique et le cœur.

#### **1.3.1 Le phénomène de Raynaud : [42]**

Souvent inaugural, il est présent dans 95 % des cas de ScS et peut précéder l'ensemble des autres manifestations cliniques de plusieurs années.

Il s'agit d'un acrosyndrome vasospastique paroxystique des extrémités déclenchées par le froid ou les émotions et atteignant habituellement les doigts des mains de façon bilatérale parfois les orteils, le nez et les oreilles.

Le syndrome de Raynaud se reconnaît cliniquement par ses trois phases, la dernière étant inconstante. La première phase est la phase dite « syncopale » (Figure 7) caractérisée par un vasospasme rendant les doigts blancs, insensibles et froids. C'est cette phase qui permet de faire le diagnostic clinique de syndrome de Raynaud. À cette phase succède la phase dite « asphyxique » avec des doigts cyanosés et bleus. La troisième phase est la phase « érythermalgique », inconstante, correspondant à une hyperhémie des doigts.

La manœuvre d'Allen est un geste clinique utile dans l'exploration d'un phénomène de Raynaud afin d'en rechercher le caractère pathologique. Elle consiste à comprimer simultanément les artères radiale et cubitale au niveau du poignet, puis à relâcher l'une ou l'autre des artères après avoir fait effectuer au malade des mouvements de flexion–extension de la paume afin de vidanger la vascularisation. On observe alors la revascularisation de la paume et des doigts qui, lorsqu'elle est retardée ou inhomogène, apporte un argument en faveur du caractère pathologique du phénomène de Raynaud. La positivité de la manœuvre d'Allen traduit une atteinte organique des artères de la main et prouve que le phénomène de Raynaud n'est pas un simple vasospasme sur des artères saines (maladie de Raynaud).

Un interrogatoire orienté, l'âge de survenue tardif, des manifestations cliniques sévères et atypiques avec atteinte du pouce, une aggravation de la symptomatologie au cours du temps et une manœuvre d'Allen anormale sont des arguments en faveur d'un syndrome de Raynaud lié à une maladie systémique en opposition avec la maladie de Raynaud idiopathique.

Dans notre série le phénomène de Raynaud a été retrouvé chez 100% des patients ce qui concorde avec les données de la littérature.

### **1.3.2 Les manifestations dermatologiques**

#### *La sclérose cutanée :*

Elle débute initialement aux mains et réalise un tableau de sclérodactylie (Figure8).

Les doigts sont d'abord oedématiés et boudinés puis la peau devient scléreuse, adhérente au plan profond et impossible à plisser. Progressivement, on assiste à une déformation des doigts qui perdent leur souplesse, restent bloqués en semi–flexion, entraînant une gêne fonctionnelle majeure.

Au visage, la sclérose entraîne une disparition des rides (surtout au niveau du front) un faciès figé, et un nez fin et pincé avec un rétrécissement de l'orifice buccal (microstomie) qui s'entoure de rides radiaires (Figure 9).

La sclérose cutanée peut secondairement s'étendre à l'ensemble du corps et s'accompagner de troubles pigmentaires à type d'hyper ou d'hypopigmentation surtout sur les peaux noires.

Notre étude rejoint les données de la littérature, quant à la fréquence, en montrant une sclérose cutanée chez toutes les patientes.



**Figure 7.** Phénomène de Raynaud en phase syncopale



. **Figure 8** : sclérodactylie



**Figure 9** : Faciès sclérodermique

### *Les ulcérations digitales :*

Elles sont souvent plurifactorielles, on distingue les ulcérations distales pulpaire par ischémie, les ulcérations en regard des articulations interphalangiennes proximales d'origine mécanique et les ulcérations sur calcinose.

Les ulcérations pulpaire (Figure 10) sont en général très douloureuses et s'associent à des troubles trophiques des ongles par ischémie chronique du lit de l'ongle. Ces ulcérations sont de cicatrisation difficile, du fait de l'ischémie, de la stase secondaire à l'immobilité relative de la main et de l'éventuelle infection de l'ulcération. Lorsqu'elles cicatrisent elles laissent place à des dépressions cupuliformes caractéristiques (Figure 11) L'examen clinique évalue le degré de l'atteinte fonctionnelle de la main, ses déformations, sa vascularisation. Une radiographie de la main permet de rechercher une acro-ostéolyse et des lésions de calcinose.

Dans notre étude les ulcérations digitales ont été notées chez 3 patientes soit 60%, dont une a développé une nécrose digitale, et une autre, des cicatrices pulpaire caractéristiques.



**Figure 10** : ulcère pulpaire au cours d'une sclérodermie



**Figure 11** : Cicatrices cupuliformes de la pulpe du 3<sup>em</sup> doigt.

*Les télangiectasies* : (Figure 12)

Ce sont des signes cutanés extrêmement fréquents de la sclérodermie, témoignant une prolifération anarchique des cellules endothéliales, et elles se localisent principalement sur le visage et les mains mais peuvent également se retrouver sur les muqueuses.

Dans notre étude, elles ont été retrouvées chez 2 patientes soit 40% des cas.

*La calcinose cutanée* :

Elle s'observe dans toutes les formes de sclérodermie, même dans certaines formes localisées. Les lésions de calcinose sont formées par les dépôts intradermiques ou sous-cutanés des cristaux d'hydroxyapatite et sont retrouvées chez environ 20 à 30 % des malades.

Elles prédominent au niveau des zones exposées au microtraumatismes (la pulpe des doigts, la surface des extenseurs des avant-bras, les coudes, les jambes et les genoux...)

Il s'agit de nodules ou de masses, visibles (Figure 13) ou seulement palpables qui peuvent entraîner des ulcérations douloureuses chroniques laissant sous-jacentes par intermittence une bouillie crayeuse. Elles sont la conséquence de l'ischémie locale. Leur évolution est totalement imprévisible.

Dans notre série la radiographie a objectivé la présence de calcinose sous-cutanée chez 2 patientes soit 40% des cas, ce qui concorde avec les données de la littérature qui rapportent une fréquence de 30% des cas



Figure 12 : Téliangiectasies palmaires

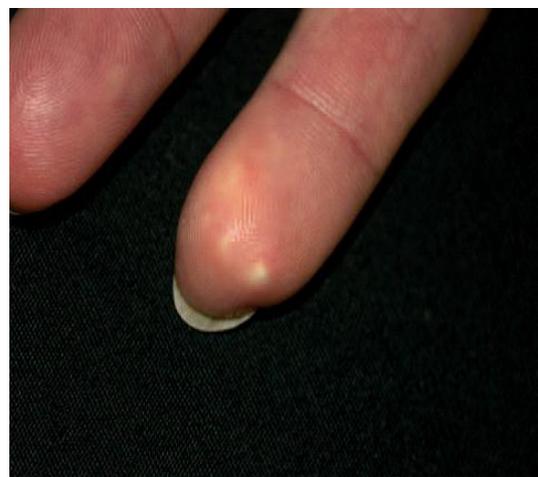


Figure 13 : calcifications sous-cutanées

### **1.3.3 Les manifestations muqueuses :**

Le syndrome sec fait partie des signes cliniques de la ScS avec xérostomie et xérophtalmie. Il s'agit, soit d'un réel syndrome de Sjögren avec anticorps anti-SSa positifs associé à la ScS, soit d'un syndrome sec non auto-immun lié à la microangiopathie sclérosante des glandes salivaires.

Dans une étude prospective concernant 133 patients ayant une ScS, un syndrome sec a été noté dans 68 % des cas [43].

Le déchaussement dentaire est fréquent chez les sujets atteints de ScS. Il est favorisé par la sclérose du ligament alvéolodentaire et par la xérostomie.

#### 1.3.4 Les manifestations digestives :

Après la peau, le tube digestif est l'organe le plus fréquemment touché et jusqu'à 90% des patients sont affectés sur le plan digestif [44].

L'ensemble du tube digestif est concerné, de l'œsophage jusqu'au rectum

C'est la conséquence de la microangiopathie aboutissant à l'ischémie. Il s'y associe un processus fibrotique, l'ensemble amenant à une dysfonction progressive du tube digestif avec atrophie progressive des cellules musculaires lisses [45]. L'oesophage est l'organe du tractus digestif le plus fréquemment atteint (70–80 %) dans les ScS [46]. Cette atteinte oesophagienne est liée à une hypotonie du sphincter inférieur de l'oesophage. Les signes cliniques sont variés (brûlures rétrosternales, odynophagies, pyrosis, toux) mais le reflux gastro-œsophagien (RGO) et la dysphagie sont les plus fréquents.

La manométrie oesophagienne doit être systématiquement réalisée lors du bilan initial. C'est l'examen le plus sensible pour dépister les troubles moteurs de l'oesophage. Tous les patients présentant une manométrie anormale doivent ensuite bénéficier d'une endoscopie digestive haute.

Cette dernière permet de dépister les complications du RGO (oesophagite, endobrachyoesophage).

Certaines études ont démontré une augmentation du risque de métaplasie de l'oesophage donc théoriquement de cancer de l'oesophage chez les patients ayant une ScS, possiblement lié à un RGO chronique [47].

Le reflux peut aussi être à l'origine d'une aggravation des signes pulmonaires par inhalation, le plus souvent nocturne, du liquide gastrique. Il participe ainsi à la formation et à l'aggravation de la fibrose interstitielle pulmonaire.

Les troubles du péristaltisme de l'estomac sont possibles et peuvent être responsables d'une dilatation gastrique, Il peut également y avoir plus rarement des hémorragies digestives hautes liées soit à un ulcère, soit à des ectasies vasculaires (gastric vascular ectasia, GAVE) ou estomac pastèque » « figure 14 ».

L'atteinte de l'intestin grêle est responsable de deux complications majeures de la maladie que sont la malabsorption et le syndrome pseudo-occlusif.

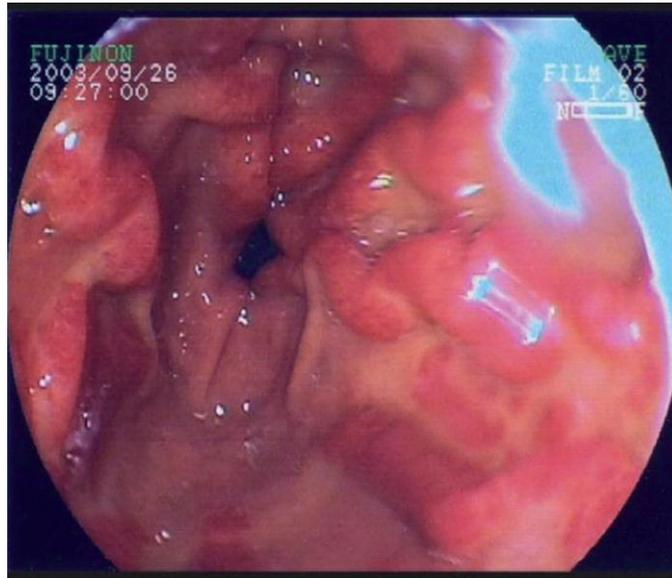
Le syndrome pseudo-occlusif est responsable de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et d'alternance de diarrhées et de constipations.

La malabsorption peut être responsable du décès du patient par dénutrition sévère et état cachectique

L'atteinte du pancréas est rare mais peut également participer à la malabsorption en cas de pancréatite chronique. L'atteinte hépatique est exceptionnelle.

L'atteinte digestive a été notée chez 4 patientes soit 80%, dominée essentiellement par l'atteinte œsophagienne (80% de l'ensemble des cas) confirmée par fibroscopie œsogastroduodénale, puis l'atteinte gastrique chez 40% et dernièrement l'atteinte anorectale chez 1 patiente (soit 20%) représentée par une incontinence anale.

Nos résultats sont relativement proches de ceux retrouvés dans les données de la littérature.



**Figure 14** : Ectasies vasculaires de l'antré gastrique

### **1.3.5 Les manifestations respiratoires :**

L'atteinte pulmonaire touche environ 25 % des sujets ayant une ScS.

Les deux manifestations pulmonaires les plus fréquentes sont la pneumopathie interstitielle diffuse et l'Hypertension artérielle pulmonaire, ces 2 entités représentent les causes principales de mortalité et ont un fort impact sur la qualité de vie des patients avec ScS.

L'analyse des manifestations pulmonaires au cours de la sclérodermie systémique constitue l'objectif de notre travail, et sera détaillée ultérieurement.

### **1.3.6 Les manifestations cardiaques :**

Les manifestations cardiaques au cours de la ScS sont multiples et assez peu spécifiques. [48] Il peut s'agir d'une atteinte péricardique, d'une atteinte du myocarde, voire de l'endocarde plus rarement.

Le plus souvent, cette atteinte cardiaque est secondaire, faisant suite à une hypertension pulmonaire de type HTAP ou secondaire à la fibrose pulmonaire aboutissant parfois à un tableau d'insuffisance cardiaque droite. L'atteinte cardiaque

peut aussi être la conséquence d'une hypertension artérielle de cause rénale à l'origine d'une cardiomyopathie hypertrophique ventriculaire gauche. Cependant, l'atteinte cardiaque spécifique de la sclérodermie est possible.

L'atteinte myocardique est fréquente et due à une ischémie chronique par anomalies de la microcirculation myocardique (« phénomène de Raynaud myocardique »), entraînant des lésions de fibrose irréversibles. Il n'y a pas habituellement d'atteinte des troncs coronaires, mais la réserve coronaire est défectueuse.

L'expression clinique peut en être variable : absence de symptômes, douleurs angineuses, voire tableau d'infarctus du myocarde à coronaires saines.

Les péricardites sont possibles mais rarement symptomatiques, de rares cas de péricardite aiguë, voire de tamponnade, ont été mise en évidence.

Des troubles du rythme ou de la conduction ont aussi été rapportés et les atteintes valvulaires sont rarissimes. [49]

Ces différentes atteintes cardiaques sont principalement dépistées par l'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque bidimensionnelle et l'enregistrement électrocardiographique des 24 heures.

Dans notre étude 3 patientes sur 5 soit 60% ont rapporté une atteinte cardiaque confirmée à l'échodoppler, cette atteinte est représentée par une insuffisance mitrale minime grade I chez une patiente, et une péricardite minime sans retentissement chez la deuxième, la 3<sup>ème</sup> patiente rapportait des signes d'insuffisance cardiaque droite secondaire à l'HTAP, se compliquant par la suite par une atteinte myocardique à type de cardiomyopathie dilatée du ventricule gauche avec une altération de la fonction systolique.

Ces résultats confirment la fréquence des manifestations cardiaques dans notre étude, ce qui semble surévaluée par rapport aux données de la littérature, et pouvant être expliquée par le caractère évolutif de l'atteinte pulmonaire.

### 1.3.7 Les Manifestations rénales : [50]

L'atteinte rénale, auparavant responsable de plus de la moitié des évolutions mortelles de la ScS, est nettement moins fréquente depuis les progrès médicaux, en particulier l'utilisation en cas de crise des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Cliniquement elle se traduit par l'apparition d'une hypertension artérielle maligne avec une insuffisance rénale Oligo anurique. Sa mortalité reste néanmoins élevée, estimée de 15 % à 50 %. Le rôle déclencheur et/ou favorisant de la corticothérapie générale reste toujours débattu, mais il est actuellement recommandé de ne pas prescrire à un patient ayant une ScS et nécessitant une corticothérapie, une dose de plus de 7,5 mg à 15 mg/j d'équivalent prednisone et d'y associer systématiquement une IEC, même si aucune étude n'a démontré le rôle préventif des IEC sur la crise rénale sclérodermique.

Plusieurs facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique sont identifiés [51] :

- une atteinte cutanée diffuse ;
- une progression rapide de l'atteinte cutanée ;
- une durée d'évolution < 4 ans ;
- un événement cardiaque récent : péricardite, insuffisance ventriculaire gauche ;
- une anémie de survenue récente ;
- des anticorps anti ARN polymérase III ;
- un traitement par prednisolone de plus de 15 mg/j dans les 3 mois précédents.

D'autres types d'atteinte sont possibles et plus fréquents : une protéinurie isolée, un syndrome néphrotique, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale débutante.

Aucun patient n'a rapporté une atteinte rénale associée à la sclérodermie, et la fonction rénale était conservée chez la totalité des patientes incluses dans notre travail.

### **1.3.8 Les manifestations ostéoarticulaires [278]:**

L'atteinte ostéoarticulaire se déroule en trois stades, un stade initial inflammatoire, puis une fibrose entraînant une rétraction des doigts, puis un stade terminal d'acro-ostéolyse. La sclérodermie atteint les articulations (érosion, pincement, arthrite), les tendons (crissement tendineux) et l'os (déminéralisation, acro-ostéolyse).

Les arthralgies peuvent accompagner les premiers signes de ScS dans 50 % des cas. Elles atteignent les grosses et les petites articulations de façon bilatérale. Les crissements tendineux, sont souvent palpés à la surface des tendons fléchisseurs ou extenseurs en raison d'une tendinite et d'une ténosynovite fibrineuses, et sont spécifiques de la Sclérodermie.

Un syndrome du canal carpien doit être recherché, surtout en cas d'acroparesthésies nocturnes.

Quelques cas de polyarthrite érosive ont été rapportés. Si certaines formes pourraient être spécifiques, il faut s'assurer qu'elles ne s'intègrent pas dans le cadre d'un syndrome de chevauchement sclérodermie-polyarthrite rhumatoïde.

Sur les radiographies de mains, il existe parfois (surtout dans les formes diffuses) une résorption de la houppe des phalanges digitales distales. Il pourrait s'agir d'une acro-ostéolyse d'origine ischémique (Fig. 15).

Dans notre série 4 patientes sur 5 (soit 80%) ont présenté une atteinte ostéoarticulaire sous forme de polyarthralgies inflammatoires touchant les petites et les grandes articulations, résultat supérieur à celui des constatations de la littérature qui rapportent une fréquence de 50%.



**Figure 15 :** Acro-ostéolyses (flèche rouge) avec résorption des houppes phalangiennes à la radiographie des mains

### **1.3.9 Les manifestations musculaires :**

Les patients atteints de ScS peuvent présenter une atteinte musculaire inflammatoire

Il peut s'agir de simples myalgies ou de façon plus significative d'une faiblesse musculaire [278]. Dans d'autres cas, il s'agit d'une authentique polymyosite dans le cadre d'un syndrome de chevauchement sclérodermie-myopathie inflammatoire [279]. Les anticorps anti-Pm-Scl sont assez caractéristiques de cette entité. Dans ces cas existe une myolyse biologique (augmentation des créatine-phosphokinases et de l'aldolase), avec des signes électromyographiques et anatomopathologiques de myosite.

### **1.3.10 Les manifestations neurologiques :**

L'atteinte du système nerveux toucherait environ 10 % des sujets atteints de ScS. Elle se manifeste tantôt par un tableau de neuropathie périphérique (polynévrite), tantôt par une atteinte des paires crâniennes, en particulier du nerf trijumeau (névralgie faciale), plus rarement du nerf glossopharyngien ou de l'hypoglosse.

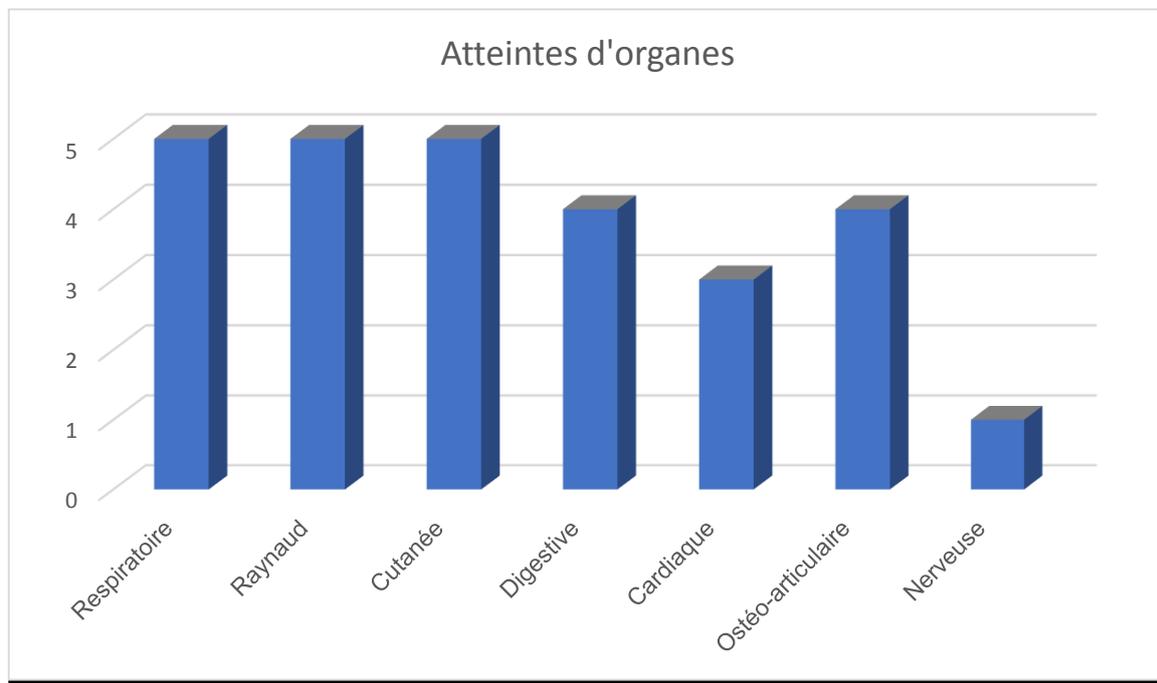
Un syndrome du canal carpien ou des érythromélgies sont également possibles [278].

Dans notre étude les manifestations neuromusculaires ont été notées chez une seule patiente, représentées par une atteinte sensitivo-motrice du nerf radiale gauche, d'origine mécanique secondaire à des dépôts calciques aux poignets.

### **1.3.11 Les manifestations oculaires :**

Des anomalies ophtalmologiques sont possibles dans la ScS et peuvent toucher tous les segments de l'oeil : atteinte conjonctivale, cornéenne, troubles oculomoteurs, anomalies vasculaires rétiniennes, uvéite, anomalies de la pigmentation des

paupières, glaucome et anisocorie. Ces manifestations ophtalmologiques sont souvent aggravées par l'association à un syndrome sec oculaire [278].



**Figure 16 :** Répartition des différentes atteintes d'organes dans notre étude.

## **1.4. Examens complémentaires**

Les examens complémentaires à faire pratiquer lorsque le diagnostic de ScS est établi sont guidés par la symptomatologie clinique, mais certains sont systématiques dans le but d'avoir une base morphologique initiale pour le suivi ultérieur.

Les examens paracliniques permettent :

- De confirmer le diagnostic de ScS si les signes cliniques sont insuffisants ;
- De rechercher des complications viscérales.

### **1.4.1 Le syndrome inflammatoire :**

La présence d'un syndrome inflammatoire dans un contexte de ScS est fréquente et non spécifique.

### 1.4.2 Profil immunologique :

Plus de 90 % des ScS ont des anticorps antinucléaires à taux significatif (> 1/160). Sur lignée Hep2, la fluorescence observée peut être homogène, mouchetée ou nucléolaire (Figure 17).

Certains autoanticorps sont très spécifiques de la ScS et/ou associés à une forme clinique particulière de la maladie

Les anticorps anti centromères, dirigés contre les antigènes protéiques liés à l'ADN du centromère ont une signification pronostique favorable et sont surtout présents dans les formes limitées de ScS (30% à 60% des formes cutanées limitées et dans moins de 5 % des ScS diffuses) [53]

Les anticorps anti-Scl 70 ou anti-topo-isomérase I, dirigés contre une topo-isomérase I sont positifs dans 70 % à 90 % des sclérodermies systémiques diffuses et dans 40 % des acroscléroses. Ils seraient de mauvais pronostic car associés à des formes cliniques souvent diffuses et à une atteinte pulmonaire fréquente [54].

Les anticorps anticentromere et anti- Scl 70 sont d'ailleurs quasi exclusifs l'un de l'autre. Il existe d'autres spécificités correspondant volontiers a des formes cliniques particulières de ScS (Tableau 2). [53]

Des anticorps anti-ARN polymérase III ont été décrits en association avec une atteinte rénale de la ScS, ils sont détectés chez environ un tiers des malades présentant une crise rénale sclérodermique [55] , l'analyse multivarié a mis en évidence une association entre ScS diffuse, insuffisance rénale, et absence de fibrose pulmonaire avec la présence des anticorps anti-ARN polymérase III [56] les anticorps anti-fibrilarine sont associés à la survenue d'une myopathie inflammatoire et d'une HTAP et les anticorps anti PM-Scl à la survenue d'une myopathie inflammatoire.

Cependant, ces anticorps ne sont pas suffisamment spécifiques pour les utiliser dans la classification des types de sclérodermie ou dans le dépistage des atteintes viscérales.

Les anticorps antinucléaires ont aussi un intérêt pronostique au cours de la ScS. En effet, la survie à 10 ans des patients ayant des anticorps anticentromère est de l'ordre de 93 % ; elle n'est que de 66 % chez les patients ayant des anti-Scl 70, que de 30 % chez les patients ayant des anti-ARN-polymerase. [57]

Cependant, contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, la ScS limitée n'est pas une forme bénigne puisque la survie à 20 ans d'évolution n'est pas très différente des formes diffuses, [58] sans doute du fait du risque élevé d'HTAP, complication tardive des ScS limitées.

L'étude du profil immunologique des patients inclus dans notre série a conclu une positivité des anticorps antinucléaires (AAN) chez toutes les patientes soit dans 100% des cas, des anticorps anti-topoisomérase (anti-Scl70) dans 60% des cas (3/5) et des anticorps anti-centromères dans 0% des cas.

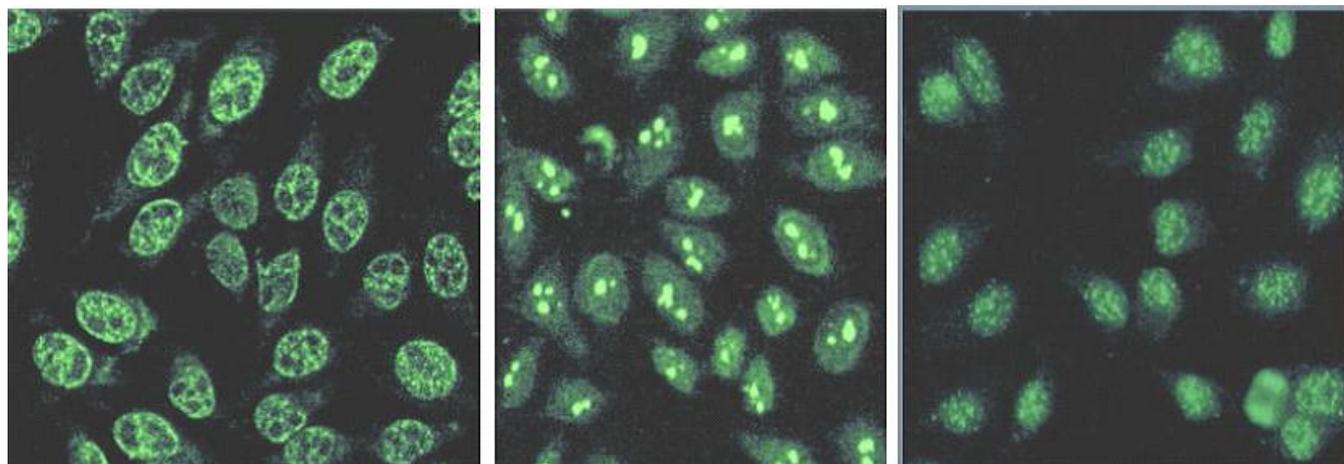
Dans notre étude et parmi les 3 cas de sclérodermie systémique diffuse 2 avaient des anticorps anti topoisomérase I positifs soit 66.7%, tandis que ½ (soit 50%) des patients avec une forme limitée de sclérodermie présentaient la positivité de cet anticorps, ce qui apparaît convenable avec les données de la littérature.

Nos résultats rejoignent également ceux de la littérature quant au caractère exclusif des anticorps anti-topoisomérase I et anti-centromères.

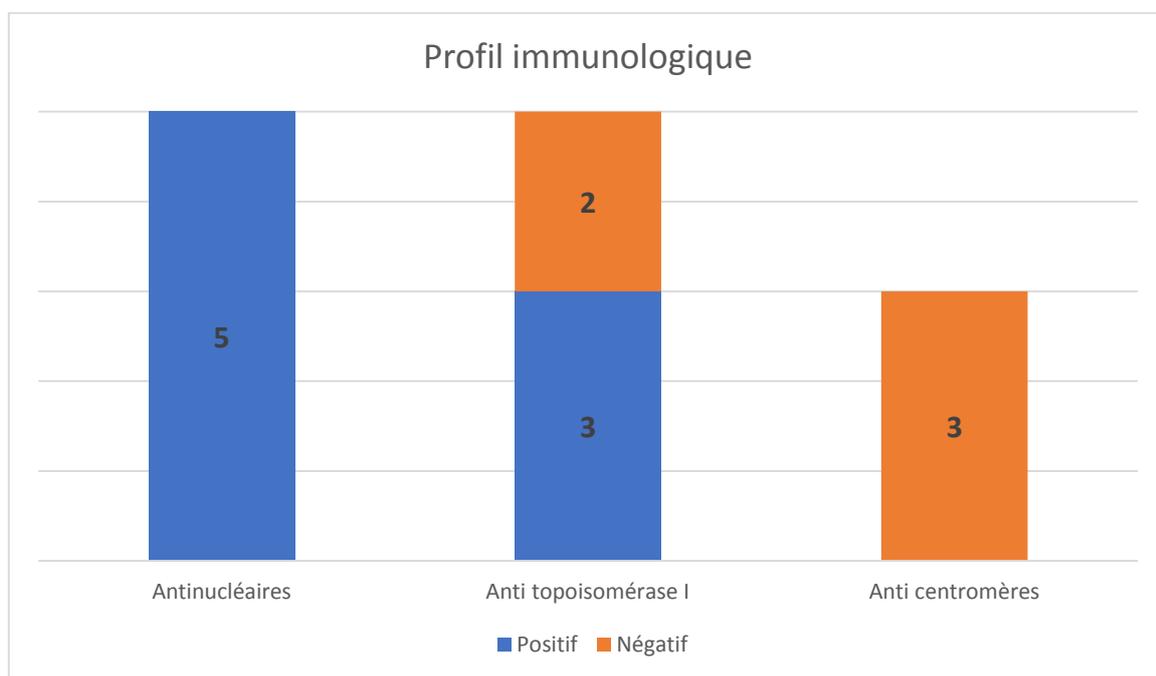
Concernant la recherche des autres anticorps, les anti SSA étaient présents chez 1 patiente (1/2), les anti DNA natifs , Anti Sm et les Anti SSB étaient négatifs.

**Tableau 2 : Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique (ScS) [30]**

Type d'autoanticorps	Aspect de la fluorescence observée	Correspondance clinique	Fréquence dans la littérature	Fréquence dans notre étude
Anticentromere	Mouchete	ScS limitée, hypertension artérielle pulmonaire	20-30% [65,66]	0%
Anti-topoisomérase I (ou anti-Scl 70)	Homogène (verre dépoli), parfois nucleolaire	ScS diffuse, atteinte pulmonaire interstitielle sévère et hypertension pulmonaire	30-70% [67,68,69]	60%
Anti-PM-Scl	Nucleolaire	Myosite, arthrite, fibrose pulmonaire	2-3% [66,71]	-
Antifibrillarine (anti-U3-RNP)	Nucleolaire	ScS diffuse avec atteinte musculaire, cardiaque, rénale, pulmonaire et hypertension pulmonaire	4-8% [66,71]	-
Anti-ARN-polymerase	Nucleolaire	ScS diffuse, atteinte rénale, cardiaque	10-20% [66,72,73]	-
Antihistone	Homogène	ScS avec atteinte cardiaque, pulmonaire ou rénale	Rare	-
Anti-U1-RNP	Nucleaire mouchete	Syndrome de chevauchement, atteinte articulaire, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire	10-20% [68,70]	-
Antinucleophosmine (ou anti-B23)	Nucleolaire	ScS et hypertension artérielle pulmonaire	Rare	-



**Figure 17 : Aspects en immunofluorescence des anticorps antinucléaires [52]**



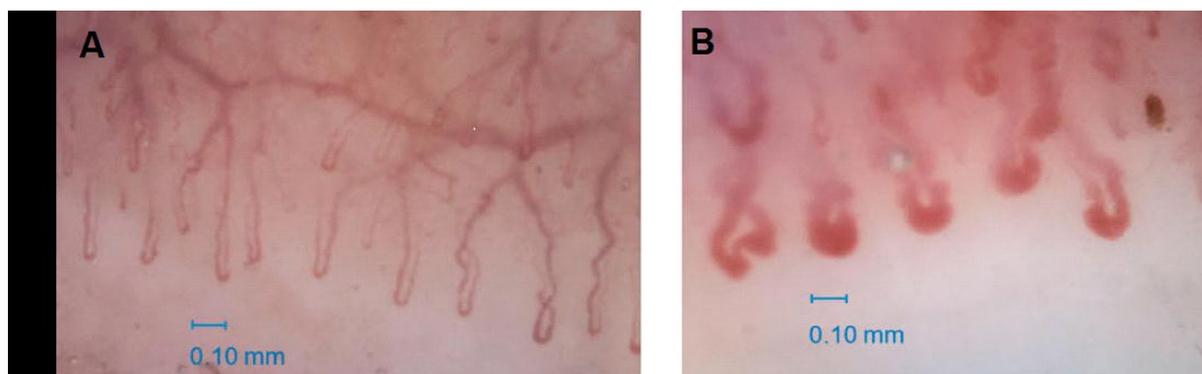
**Figure 18 : Profil immunologique de nos patients**

### **1.4.3 La Capillaroscopie unguéale : (Figure 19)**

Cet examen non invasif et reproductible permet de suspecter le diagnostic de ScS au stade de syndrome de Raynaud en révélant des anomalies spécifiques de la pathologie. Le paysage capillaroscopique caractéristique de la ScS est composé de capillaires géants ou mégacapillaires (diamètre supérieur à 50  $\mu\text{m}$ ) avec une diminution hétérogène de la densité capillaire et une désorganisation de l'arrangement des boucles de capillaires aboutissant au stade tardif à un désert capillaroscopique.

L'aspect n'est cependant pas toujours aussi spécifique et peut uniquement montrer la présence de capillaires dysmorphiques avec exsudats et microhémorragies (Fig. 9). La sévérité de la microangiopathie visible en capillaroscopie serait corrélée à la sévérité des atteintes systémiques.

Dans notre étude la capillaroscopie unguéale a été réalisée chez 3 patientes, la présence de nombreux méga capillaires a été notée chez 2 patientes (66.7%), et une raréfaction capillaire a été rapportée chez la 3<sup>ème</sup> (soit 33.3%). Ces résultats confirment la fréquence de la microangiopathie dans notre série en accord avec les données de la littérature.



**Figure 19 : Capillaroscopie**

**A)** chez un sujet sain avec aspect «en palissade» des capillaires.

**B)** nombreux mégas capillaires chez une patiente atteinte de sclérodermie systémique limitée [280].

**1.4.4 Examens complémentaires à réaliser dans la sclérodermie systémique [281] :**

**Si la sclérodermie est suspectée mais non évidente cliniquement, faire dans un but diagnostique :**

- une capillaroscopie péri unguéale
- une mesure des anticorps antinucléaires (et anticorps anti-ARN polymérase III si absence d'anticorps anti centromères/anti-topo-isomérase 1 [Scl70])
- une échographie cardiaque transthoracique avec mesure de la VIT
- un scanner thoracique en coupes fines haute résolution
- une EFR avec DLCO
- une radiographie des mains de face
- une manométrie œsophagienne

**Lorsque le diagnostic de sclérodermie systémique est établi, en plus des examens précédents, il est nécessaire de réaliser :**

- un ECG
- une numération formule sanguine pour rechercher une anémie, un frottis sanguin (schizocytes), un dosage de l'haptoglobine et des LDH, à la recherche d'une hémolyse
- un bilan hépatique complet (transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT, bilirubine libre et conjuguée), dosage des CPK, électrophorèse des protéines plasmatiques, albuminémie
  - un ionogramme plasmatique, une créatininémie, une urémie, une calcémie, une phosphorémie, une étude du sédiment urinaire
  - un NT pro-BNP
  - une fibroscopie œsogastrique s'il y a des symptômes d'appel

**À réaliser annuellement de manière systématique :**

- Évaluation clinique ;
- un bilan biologique semblable à celui fait au moment du diagnostic dont un dosage du NT pro-BNP
- une EFR avec DLCO

- une échographie cardiaque transthoracique

## **1.5. Classification et Critères Diagnostiques**

De nouveaux critères de classification de la ScS ont été établis par l'EULAR et l'ACR en 2013 (Tableau). Ils apportent une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la classification des patients comparativement aux critères précédents (critères de classification de l'ACR 1980) qui manquaient de sensibilité pour le diagnostic, particulièrement dans les formes précoces de ScS et dans les formes cutanées limitées.

### **1.5.1 Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'American Rheumatism Association 1980 [59]:**

#### ***Critère majeur***

- Sclérodermie cutanée proximale\*

#### ***Critères mineurs***

- Sclérodactylie
- Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale.
- Fibrose pulmonaire des bases.

Le diagnostic de ScS peut être porté si le patient a ***1 critère majeur ou 2 critères mineurs.***

\*Sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au-delà des articulations metacarpo et/ ou métatarso-phalangiennes.

***1.5.2 Critères de classification ACR-EULAR 2013 de la Sclérodermie Systémique [60]******(Tableau : 3).*****Tableau 3 : Critères de classification ACR-EULAR 2013 de la sclérodermie systémique [60]**

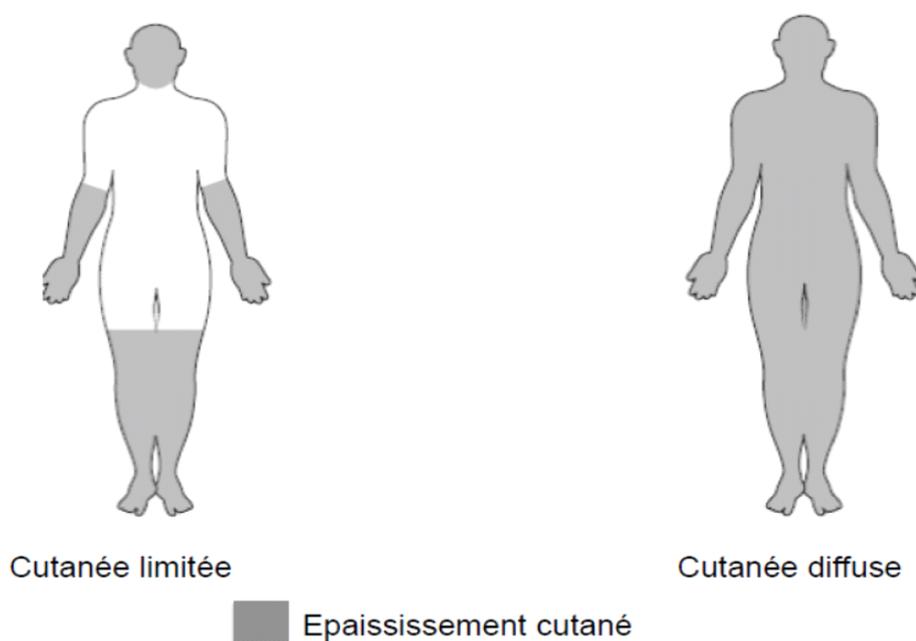
Domaines	Critères	Valeur
Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpophalangiennes (critère suffisant)	-	9
Epaississement cutané des doigts	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie	4
Lésions pulpaire (ne compter que le score le plus élevé)	Ulcères pulpaire	2
	Cicatrices pulpaire déprimées	3
Télangiectasies	-	2
Anomalies capillaroscopiques	-	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou atteinte pulmonaire interstitielle (score maximum 2)	Hypertension artérielle pulmonaire	2
	Atteinte pulmonaire interstitielle	2
Phénomène de Raynaud	-	3
Auto-anticorps associés à la ScS (anti-centromères, anti-topo-isomérase I [anti-Scl70], anti-ARN polymérase III ; score maximum 3)	Anti-centromères Anti-topoisomérase I (Scl 70) Anti-ARN Polymérase III	3

Le score total est déterminé en additionnant le score maximum dans chaque catégorie. Les patients ayant un score supérieur ou égal à 9 sont classés comme ayant une sclérodermie systémique définie.

Dans notre étude le diagnostic de sclérodermie systémique est retenu en se basant sur les critères de L'ACR/EULAR 2013.

Tous les cas répondaient à ces critères, la sclérose cutanée proximale au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes a été rapportée chez la totalité de nos patients, (soit 100%) ce qui constitue un critère suffisant pour le diagnostic.

**1.5.3. Classification en formes limitées et diffuses par Leroy et al en 1988 (Figure 20 et 21) [61].**



**Figure 20 : Classification en ScS limitée et ScS diffuse selon LeRoy et al.1988**

<p><b>Sclérodermie systémique cutanée diffuse (40%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sujet jeune</b></li> <li>• Syndrome de Raynaud ayant débuté moins d'un an avant le début des signes cutanés (sclérose ou oedème)</li> <li>• Atteinte sclérodermique acrale et proximale</li> <li>• <b>Crissements tendineux</b></li> <li>• <b>Atteinte précoce et significative des viscères</b> : pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale oligurique, atteinte gastro-intestinale diffuse, atteinte myocardique</li> <li>• <b>Absence d'anticorps anticentromère</b></li> <li>• Capillaroscopie: dilatations et destructions capillaires</li> <li>• Anticorps antitopo-isomérase I (30 % des patients)</li> </ul>		<p><b>Sclérodermie systémique cutanée limitée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Raynaud depuis des années</li> <li>• Atteinte cutanée acrale: limitée aux extrémités (mains, pieds, avant-bras) et à la face, ou absente (forme limitée sine scléroderma)</li> <li>• Atteinte tardive de la vascularisation pulmonaire (HTAP), avec ou sans pneumopathie interstitielle, calcinose cutanées, télangiectasies</li> <li>• Incidence élevée d'anticorps anticentromères (70-80 % des patients)</li> <li>• Capillaroscopie: dilatations capillaires le plus souvent sans zones désertes</li> </ul>	
---	---	---	---

**Figure 21** : Caractéristiques de la ScS diffuse et de la ScS limitée.

- En fonction du degré de l'extension de l'atteinte cutanée on distingue : les ScS diffuses représentant 40% des patients et caractérisées par des lésions de sclérose remontant au-dessus des coudes et/ou des genoux et pouvant intéresser le tronc.

\*et les ScS limitées au cours desquelles les lésions de sclérose intéressent les extrémités mais ne remontent pas au-dessus des coudes et des genoux [62].

LeRoy et Medsger ont récemment proposé des critères pour les formes débutantes de ScS, permettant de faire la distinction entre les ScS cutanées limitées où l'épaississement cutané reste distal, en aval des coudes et des genoux, et la ScS limitée qui n'ont aucune atteinte cutanée mais un phénomène de Raynaud, des anomalies de la capillaroscopie péri-unguéale (dilatation capillaire et/ou zone avasculaire) et/ou des autoanticorps spécifiques.[63]

Les ScS limitées pourraient constituer des formes très précoces de la maladie, cependant certains patients répondant aux critères de LeRoy et Medsger ne

développeront jamais de lésions cutanées de sclérose même après plusieurs années d'évolution, répondant alors aux critères de ScS « Sine Scleroderma » ces patients ne sont cependant pas indemnes de risque d'ulcérations digitales ou de complications cardiopulmonaires.

Une catégorie de patients était identifiée par l'association (Calcinose, phénomène de Raynaud, atteinte œsophagienne, Sclérodactylie, Télangiectasies) comme une forme modérée de la maladie (Syndrome de CREST). Cependant aucun de ces symptômes n'est spécifique du syndrome de CREST, et tous sont également rencontrés dans les ScS diffuses.

#### 1.5.4 Critères diagnostiques de sclérodermie systémique (d'après LeRoy et al.)2001.

##### Critères de sclérodermie systémique limitée (ou sine scleroderma)

Phénomène de Raynaud objectif **a** + capillaroscopie de type sclérodermique **b**, ou Autoanticorps spécifiques **c**,

Ou

Phénomène de Raynaud subjectif + capillaroscopie de type sclérodermique + autoanticorps spécifiques

*La sclérodermie systémique cutanée limitée doit avoir un des critères ci-dessus + une atteinte cutanée distale*

##### **Critères de sclérodermie systémique cutanée diffuse**

Un des critères ci-dessus + une atteinte cutanée proximale

**a** : Observation directe d'au moins deux phases du phénomènes de Raynaud (Pâleur, cyanose, rougeur) ou mesure objective d'une réponse vasculaire anormale au froid.

**b** : Aspect de dilatations capillaires et/ou zones avasculaires.

**c** : Anti-Scl 70, anti-centromère, antifibrillarine, anti-PM-scl, anti polymérase I ou III à un taux > 1/100.

### 1.5.5 Diagnostic d'une ScS sine scleroderma [64]

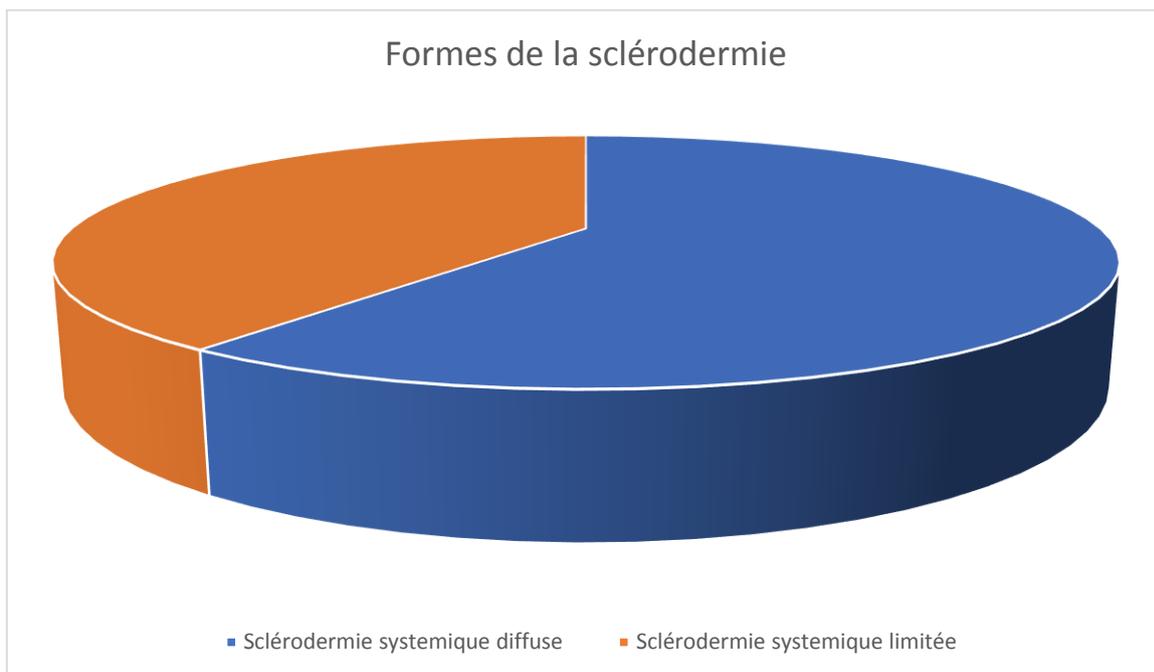
1. Phénomène de Raynaud ou atteinte vasculaire périphérique équivalente (cicatrices pulpaire, ulcères pulpaire, nécrose digitale, anomalies capillaroscopiques)

2. Autoanticorps positifs

3. Au moins une atteinte : hypotonie œsophagienne distale, atteinte de l'intestin grêle, PID, HTAP, atteinte cardiaque typique, crise rénale sclérodermique

4. Absence d'une autre connectivite individualisée, ou d'une autre affection pouvant être la cause de (1), (2), ou (3)

Dans notre série de 5 cas, et en se basant sur les critères de classification LeRoy et al de 1988 et 2001 on a pu identifier 3 cas de sclérodermie systémique diffuse (soit 60%), et 2 cas de sclérodermie cutanée limitée (soit 40%) alors qu'aucun cas de la forme « sine scleroderma » n'a été rapporté, Ces résultats soulignent la fréquence de la forme diffuse dans notre travail par rapport aux données de la littérature, ceci peut être expliqué par le fait que notre étude n'intéresse que les patients présentant une atteinte pulmonaire qui survient plus fréquemment au cours des formes diffuses de la maladie.



**Figure 22 : répartition des patients en fonction de la forme cutanée de la sclérodermie.**

## **II. Les Atteintes pulmonaire de la sclérodermie**

### **2.1 GENERALITES :**

La sclérodermie systémique (ScS) est une pathologie auto-immune caractérisée par une dysfonction endothéliale, une prolifération anormale de fibroblastes et une production excessive de collagène [74]. Ces perturbations sont à l'origine d'une fibrose anormale touchant préférentiellement la peau et, dans une proportion variable, les organes profonds. Bien que l'origine de cette pathologie soit encore inconnue, des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique pourraient constituer des facteurs de susceptibilité de la maladie [75]. La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) représentent les 2 atteintes respiratoires le plus fréquemment rencontrées et, de loin, les plus graves [76].

Toutes deux sont d'une extrême sévérité et peuvent entraîner en quelques mois ou années le décès des patients. Elles sont responsables d'insuffisance respiratoire et/ou cardiaque.

La détection de l'hypertension artérielle pulmonaire par échographie et sa confirmation par cathétérisme cardiaque droit impose l'instauration d'un traitement adéquat. La détection précoce et la mise en place immédiate des traitements permettraient d'améliorer le pronostic. La pneumopathie interstitielle pulmonaire est d'évolution lente, conduisant à une insuffisance respiratoire, à une hypertension artérielle pulmonaire secondaire voire à une défaillance cardiaque. Les traitements immunosuppresseurs sont décevants mais leur prescription précoce pourrait permettre d'empêcher ou de retarder une aggravation inéluctable

## 2.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

La fréquence des atteintes pulmonaires est difficile à préciser et varie selon les critères choisis (clinique, radiologique ou anatomopathologique) dans les études.

Ainsi, des séries nécropsiques de patients atteints de sclérodermie, retrouvent une atteinte pulmonaire dans 70% à 100% des cas, alors que dans le cas des séries cliniques et radiologiques, ce chiffre est de 30–50% [77, 78].

Dans une étude franco-américaine effectuée en 2007 chez des patients sclérodermiques hospitalisés aux services de médecine interne, Medsger, Meyer et collaborateurs ont retrouvé une atteinte pulmonaire chez 50% des 247 patients américains (33.5% de PID et 16.5% d'HTAP isolée) et chez 54% des 127 patients français (43,5% de PID et 10.5% d'HTAP isolée) [79].

Dans le contexte marocain, une étude réalisée en 2009 au sein du service de médecine interne du CHU Ibn Rochd de Casablanca, chez 112 patients sclérodermiques, l'atteinte pulmonaire était présente chez 71% (80/112) des patients, tout en se basant sur des critères cliniques et radiologiques [80].

D'autre part, la sclérodermie systémique se manifeste plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (3 à 8 femmes pour 1 homme), et débute souvent entre 45 et 64 ans [81]. Cependant peu de données sont disponibles concernant l'influence du sexe ou de l'âge sur l'atteinte pulmonaire, et les différences entre le sexe masculin et féminin dans le cadre de l'atteinte pulmonaire ne sont pas encore clairement identifiées.

Dans notre série, la prévalence de l'atteinte pulmonaire chez les patients présentant une sclérodermie systémique est de 38.5% (5 cas/13), l'âge moyen des

patients au moment du diagnostic de l'atteinte respiratoire est de 56 ans, avec une nette prédominance féminine à 100% (tous les cas sont de sexe féminin). En ce qui concerne la distribution du type de l'atteinte respiratoire associée à la sclérodermie, la pneumopathie interstitielle diffuse était retrouvée chez la totalité des patientes 5/5 soit 100% des cas, alors que l'hypertension artérielle pulmonaire HTAP n'a été notée que chez une patiente soit 20% des cas.

### **III. LA PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE :**

#### **3.1 INTRODUCTION :**

La pneumopathie interstitielle diffuse est définie par un processus inflammatoire et diffus d'évolution éventuellement fibrosante qui intéresse l'interstitium pulmonaire, et s'associe volontiers à des lésions des voies aériennes inférieures, des alvéoles, et/ou vasculaires.

Elle survient au cours de la sclérodermie systémique (ScS) et constitue l'une des principales causes de mortalité de la maladie. La prévalence de la PID associée à la ScS (PID-ScS) varie de 33 % à 100 % selon les méthodes diagnostiques.

Les symptômes cliniques comme la dyspnée d'effort, la toux sèche et les douleurs thoraciques ne sont pas spécifiques et apparaissent souvent de façon tardive, impliquant d'autres explorations plus approfondies pour améliorer le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique.

La tomodensitométrie pulmonaire en coupes fines est plus sensible que la radiographie traditionnelle dans la détection de la PID-ScS. Les explorations fonctionnelles respiratoires de par leur nature non invasive, sont régulièrement utilisées pour évaluer le retentissement de la ScS sur la fonction respiratoire. La valeur diagnostique du lavage bronchoalvéolaire et des examens anatomopathologiques par biopsie pulmonaire demeure controversée. Ces examens sont néanmoins indispensables pour étudier les mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires de la PID-ScS.

La pneumopathie interstitielle pulmonaire est d'évolution lente, conduisant à une insuffisance respiratoire, à une hypertension artérielle pulmonaire secondaire et à une défaillance cardiaque. Les traitements immunosuppresseurs sont décevants mais leur

prescription précoce pourrait permettre d'empêcher ou de retarder une aggravation inéluctable.

### **3.2 EPIDEMIOLOGIE :**

La prévalence de la PID varie selon les méthodes diagnostiques : la radiographie thoracique est moins performante que le scanner thoracique en coupes fines pour détecter la PID. La prévalence de la PID retrouvée à la radiographie pulmonaire varie entre 33 % et 65 % [82—84], alors que celle retrouvée avec le scanner thoracique en coupes fines (TDM-HR : tomodensitométrie en haute résolution) est plus élevée, et est comprise entre 53 % et 93 % [83,85—88]. La prévalence retrouvée au scanner thoracique est plus proche de celle des séries autopsiques, comprise entre 74 % à 100 % [89,90]. Signalons que les atteintes pulmonaires des études autopsiques ne concernent que les patients gravement atteints et ne pourraient de ce fait être représentatives des atteintes respiratoires au cours de la ScS. Dans un tiers des cas, la PID évolue vers une insuffisance respiratoire terminale liée à une perte de volume pulmonaire, elle-même consécutive à la progression de la fibrose pulmonaire [91]. Le profil évolutif de cette complication sévère reste imprévisible. Les facteurs associés à un profil évolutif agressif et rapide sont : le sexe masculin, la forme diffuse de la ScS, une longue évolution de la maladie, l'origine africaine des patients et la présence d'auto-anticorps anti-topoisomérase-1 (ou Scl-70) [92,93].

Une étude réalisée au service des maladies respiratoires et au service de radiologie au sein de l'hôpital 20 Aout à Casablanca a mis en évidence 7 cas de sclérodermie recensés parmi 196 cas de pneumopathies interstitielles diffuses soulignant une faible prévalence de 3.6%, L'atteinte cutanée, a précédé l'atteinte respiratoire de sept ans en moyenne chez 3 cas. Alors que dans les quatre autres cas, la PID était révélatrice d'une sclérodermie [94].

Une autre étude réalisée au sein du service de Médecine interne à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat a montré une pneumopathie interstitielle chez 6 patients parmi 8 présentant une atteinte pulmonaire dans le cadre d'une sclérodermie systémique (soit 75% des cas) [95].

Selon les résultats de notre étude, la pneumopathie interstitielle diffuse était présente chez la totalité des patientes sclérodermiques ayant une atteinte respiratoire soit 100% des cas, dont 3 patientes avaient une forme diffuse de la sclérodermie alors que les deux autres présentaient une forme limitée.

L'étude que nous avons effectuée rejoint les données de la littérature quant à la fréquence de la PID surtout dans les formes cutanées diffuses et souligne également l'intérêt de la TDM thoracique en haute résolution dans le diagnostic de l'atteinte interstitielle pulmonaire en objectivant des anomalies scanographiques chez 100% des malades tout en précisant la topographie exacte des lésions.

### **3.3 PHYSIOPATHOLOGIE :**

La physiopathologie de la ScS est encore mal comprise. La production accrue de protéines de la matrice extracellulaire par les fibroblastes résulte d'interactions anormales entre les cellules endothéliales, les cellules mononuclées (lymphocytes et monocytes) et les fibroblastes, dans un contexte d'hyperréactivité vasculaire et d'hypoxie tissulaire [96].

Les lésions de fibrose pulmonaire sont associées préférentiellement à un CMH de classe II DR3/DR52a et/ou à la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70) dans le sérum. La pathogénie résulte de la combinaison de lésions inflammatoires, destructives et fibrosantes. Comme pour la fibrose pulmonaire idiopathique, les lésions pulmonaires épithéliales et endothéliales semblent être toutes initiales dans

la pathogénie de la ScS. Au cours de la phase de réparation, il existe une sécrétion de cytokines de type Th-2 dont le chef de file est l'IL-4, qui favorise la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène.

Les lymphocytes T semblent également jouer un rôle important dans le développement des atteintes interstitielles pulmonaires de la ScS. L'étude histologique de biopsies pulmonaires a permis de mettre en évidence des follicules lymphoïdes et des plasmocytes. De plus, des études d'expression génique ont montré que les lymphocytes CD8<sup>+</sup> intra-alvéolaires des patients présentant une pneumopathie fibrosante synthétisaient de l'IL-4 contrairement à ceux de patients atteints de ScS n'ayant pas de pneumopathie interstitielle [97].

Une synthèse accrue d'IL-4 ne suffit probablement pas à elle seule à expliquer la production accrue de matrice extra-cellulaire. En effet, dans une étude analysant comparativement les taux d'ARNm codant l'IL-4, l'IL-5 et l'INF- $\gamma$  à partir de biopsies pulmonaires de malades ayant une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou une fibrose pulmonaire associée à une ScS, une augmentation de la synthèse d'IL-4 et d'IL-5 a été observée chez les malades sclérodermiques mais pas chez les malades ayant une FPI [98]. Dans cette étude, le ratio IL-5/INF- $\gamma$  était de 22/1 au cours des FPI et de 2/1 chez les malades sclérodermiques, alors que les taux d'ARN codant l'INF- $\gamma$  n'étaient pas significativement différents chez les sclérodermiques et chez les contrôles normaux.

L'INF- $\gamma$  est l'inhibiteur le plus puissant de la synthèse de la matrice extracellulaire par les fibroblastes. L'INF- $\gamma$  exerce un effet antifibrosant au cours de la fibrose pulmonaire induite par la Bléomycine en inhibant l'effet du TGF- $\beta$  sur l'augmentation de la synthèse du collagène [99 et 100]. L'INF- $\gamma$ , qui est synthétisé par les LT CD4<sup>+</sup>, inhibe de manière dose-dépendante la prolifération des fibroblastes de

sujets sains [99] ainsi que la synthèse de collagène. À l'inverse, il a été récemment rapporté que le pouvoir inhibiteur de l'INF- $\gamma$  sur la synthèse du collagène par les fibroblastes de malades sclérodermiques est fortement diminué. Ces résultats pourraient contribuer à expliquer la survenue d'une fibrose collagène chez les malades sclérodermiques.

Enfin, on observe au cours de la ScS comme dans tout processus fibrosant, un rôle important du stress oxydatif, en particulier une augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique [101], ainsi qu'une augmentation d'autres marqueurs du dommage oxydatif comme les produits avancés d'oxydation protéique et les nitrosothiols et une baisse des défenses anti-oxydantes appréciées par la mesure des groupements thiols totaux [102]. De plus, les monocytes de patients sclérodermiques produisent *en vivo* de plus grandes quantités d'anion superoxyde que les monocytes de sujets sains [103]. Les fibroblastes dermiques de la peau lésée de malades sclérodermiques produisent également spontanément plus de radicaux libres que des fibroblastes de témoins ; cette production dépend de l'activation de la NADPH oxydase et l'inhibition de cette production par la N-acétyl-cystéine conduit à une désactivation des cellules avec diminution de leur production de collagène [104]. Il a été récemment mis en évidence que le sérum de patients sclérodermiques induisait la production de différents types de radicaux libres qui activent sélectivement les cellules endothéliales et les fibroblastes, entraînant la survenue de complications vasculaires et fibrosantes. La quantification de la production de radicaux libres de l'oxygène induite par le sérum pourrait constituer un marqueur d'activité de la maladie et permettre de sélectionner les traitements appropriés.

### **3.4 CLASSIFICATION :**

Par référence aux différentes entités appartenant aux pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques définies par l'*American Thoracic Society ATS* et de l'*European Respiratory Society* [105], les pneumopathies infiltrantes diffuses observées au cours de la sclérodermie systémique peuvent être individualisées sur la base de données cliniques et histopathologiques.

Parmi les 7 entités anatomocliniques que comporte cette classification, la plus fréquemment observée au cours de la sclérodermie systémique est la **pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)**, suivie par la **pneumopathie interstitielle commune ou usuelle (UIP)**. D'autres formes comme le dommage alvéolaire diffus (DAD) et la pneumopathie organisée (PO) sont beaucoup plus rarement observées au cours de la sclérodermie systémique, tandis que la pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL), la pneumopathie interstitielle desquamante d'hypersensibilité et la bronchiolite respiratoire avec pneumopathies infiltrante diffuses n'ont pas été rapportées chez des patients sclérodermiques en dehors d'une pathologie associée [106] (*tableau 4*).

**Tableau 4 : Caractéristiques des différents types de pneumopathies infiltrantes diffuses [106]**

Pneumopathies interstitielles diffuses	TDMHR	Anatomopathologie	Évolution, pronostic
Pneumopathie interstitielle non spécifique	VD, opacités en bandes, opacités réticulées	Infiltration interstitielle lymphocytaire dominante, fibrose collagène modérée, lésions uniformes	Évolution le plus souvent lente Sensible aux traitements
Pneumopathie interstitielle commune ou usuelle	RM, DDB par traction	Remodelage dense, hétérogène ; foyers fibroblastiques ; distribution sous-pleurale et paraseptale	Aggravation progressive Peu sensible aux traitements
Domage alvéolaire diffus	Condensations alvéolaires diffuses, VD	Domage alvéolaire diffus phase aiguë exsudative puis, phase d'organisation	Mauvais pronostic
COP	Condensations alvéolaires multifocales, parfois migratrices	Bourgeons conjonctifs intra-alvéolaire caractéristiques	Cortico-sensibilité, Restitution <i>ad integrum</i>
PHS	VD, micronodules mal limités	Phase aiguë : infiltration interstitielle lymphocytaire, plasmocytaire, petits granulomes interstitiels Phase chronique : fibrose non spécifique	Évolution favorable si diagnostic précoce et éviction de l'allergène
PIL	VD	Infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire : lymphocytes matures et plasmocytes. Remaniements architecturaux rares ou discrets	Fonction de l'étiologie
Bronchiolite respiratoire avec pneumopathies interstitielles diffuses	Micronodules centrolobulaires	Bronchiolite respiratoire, fibrose péri bronchiolaire, macrophages pigmentés	Évolution favorable si arrêt du tabac

COP : pneumopathie organisée avec condensation pulmonaire; DDB: dilatation des bronches;

PIL : pneumopathie interstitielle lymphoïde; PHS: pneumopathie d'hypersensibilité; RM: rayon de miel;

TDMH : tomographie haute résolution; VD: verre dépoli.

### **3.5 CLINIQUE :**

La prévalence des pneumopathies infiltrantes diffuses au cours de la ScS est difficile à préciser et peut varier selon les études de 16 à 100 % des cas [107, 108, 109]. Les patients ScS atteints de PID sont longtemps asymptomatiques et la mise en évidence précoce de l'atteinte pulmonaire dépend des moyens diagnostiques utilisés.

La PID peut survenir au cours de l'évolution des ScS cutanées limitées mais beaucoup plus fréquemment dans les formes cutanées diffuses. Elle apparaît alors plus précocement (dans les trois premières années) avec une atteinte souvent plus sévère d'emblée. La progression de l'atteinte interstitielle, évaluée sur la diminution de la capacité vitale forcée (CVF), survient de façon plus marquée dans les premières années suivant le diagnostic alors même que le patient est asymptomatique.

La pneumopathie infiltrante diffuse est le plus souvent lentement évolutive [110] ; cependant, un peu plus de 12 % des patients sclérodermiques évoluent vers l'insuffisance respiratoire terminale [111].

Indépendamment du type d'atteinte cutanée, la présence d'anticorps anti-Scl 70 (anti-topoisomérase 1) est également corrélée avec un risque important de développer une PID alors que la présence d'anticorps anti-centromère est inversement corrélée avec la survenue d'une forme sévère de PID.

Cliniquement, les PID de la ScS sont souvent asymptomatiques au début. L'infiltration interstitielle se traduit par des symptômes non spécifiques et souvent tardifs lorsque l'atteinte pulmonaire est avancée.

L'interrogatoire systématique devra rechercher une dyspnée d'effort d'aggravation progressive, quelquefois négligée par le patient ou masquée par une limitation articulaire et/ou musculaire à l'effort.

La dyspnée d'effort est le symptôme le plus fréquent dont l'aggravation marque un tournant évolutif de l'atteinte pulmonaire. Ce symptôme est néanmoins peu spécifique et peut parfois être d'apparition tardive, traduisant déjà une atteinte pulmonaire importante et étendue de la fibrose pulmonaire [112]. (Figure 23 et 24) A cote de la dyspnée à l'effort, peut survenir une toux, le plus souvent sèche, une asthénie, parfois des douleurs thoraciques (qui doivent évoquer une surinfection pulmonaire, une atteinte pleurale spécifique ou un pneumothorax sur rupture de kystes sous-pleuraux)

Des hémoptysies sont possibles sur télangiectasies bronchiques mais doivent surtout faire évoquer systématiquement la possibilité d'un cancer broncho-pulmonaire sous-jacent.

L'examen physique recherche des râles crépitant « velcro » des deux bases, L'hippocratisme digital est exceptionnel.

En dehors des râles crépitant qui ont une grande valeur diagnostique, on perçoit parfois un *wheezing*.

L'interprétation des signes respiratoires devra tenir compte de la présence d'une atteinte cutanée diffuse du tronc ou d'une atteinte musculaire qui peuvent entraîner une hypoventilation alvéolaire. La présence d'une hypertension artérielle pulmonaire peut également contribuer à la survenue d'une dyspnée.

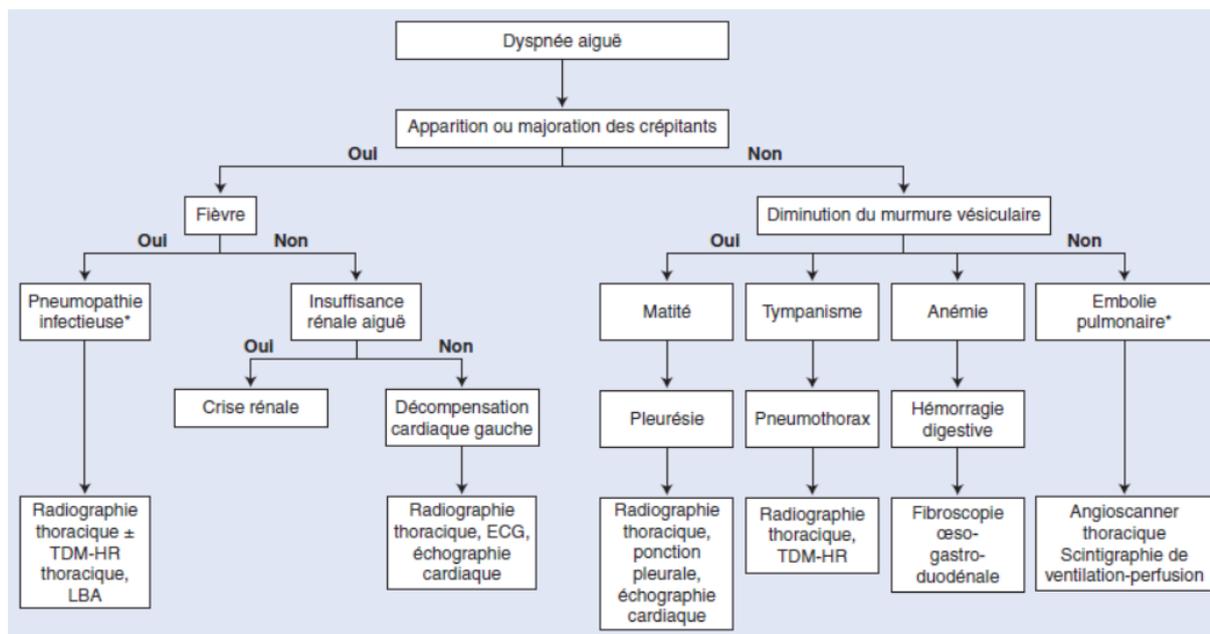
À un stade tardif de PID, une cyanose et des signes d'insuffisance cardiaque droite peuvent être retrouvés.

Dans l'étude réalisée à Rabat, 33% des patients (2/6) étaient asymptomatiques au moment du diagnostic de la pneumopathie interstitielle, 50% (3/6) avaient une dyspnée, 33% ont rapporté une toux sèche ou une asthénie alors que 16.7% des cas

ont manifesté des lipothymies d'effort ou des hémoptysies. L'examen cardiopulmonaire n'a retrouvé aucun signe spécifique [95].

Dans notre série, la durée moyenne d'évolution entre le début des premières manifestations cutanées et le diagnostic de la PID est de 7 ans et 7 mois. Une patiente (soit 20% des cas) était asymptomatique au moment du diagnostic (mais au cours de l'évolution, elle a commencé à présenter quelques signes respiratoires), 4 patientes sur 5 (soit 80%) ont rapporté une dyspnée, la toux a été notée chez 2 patientes (40%), et des expectorations blanchâtres chez une (soit 20%). L'examen pleuropulmonaire était marqué par la présence des râles crépitants basithoraciques chez 60% des cas (3/5). Contrairement aux données de la littérature qui rapportent une prédominance des formes asymptomatiques chez la majorité des patients, les résultats de notre étude soulignent la fréquence des formes symptomatiques de la PID, ce qui traduit une atteinte étendue affectant plus de 50% du parenchyme pulmonaire.

D'autre part, l'intervalle entre le début des signes cutanés et le diagnostic de la PID est de 7 ans et 7 mois témoignant ainsi d'une découverte tardive de l'atteinte interstitielle, chose qui pourrait expliquer la fréquence des signes respiratoires chez la majorité des cas de notre série.

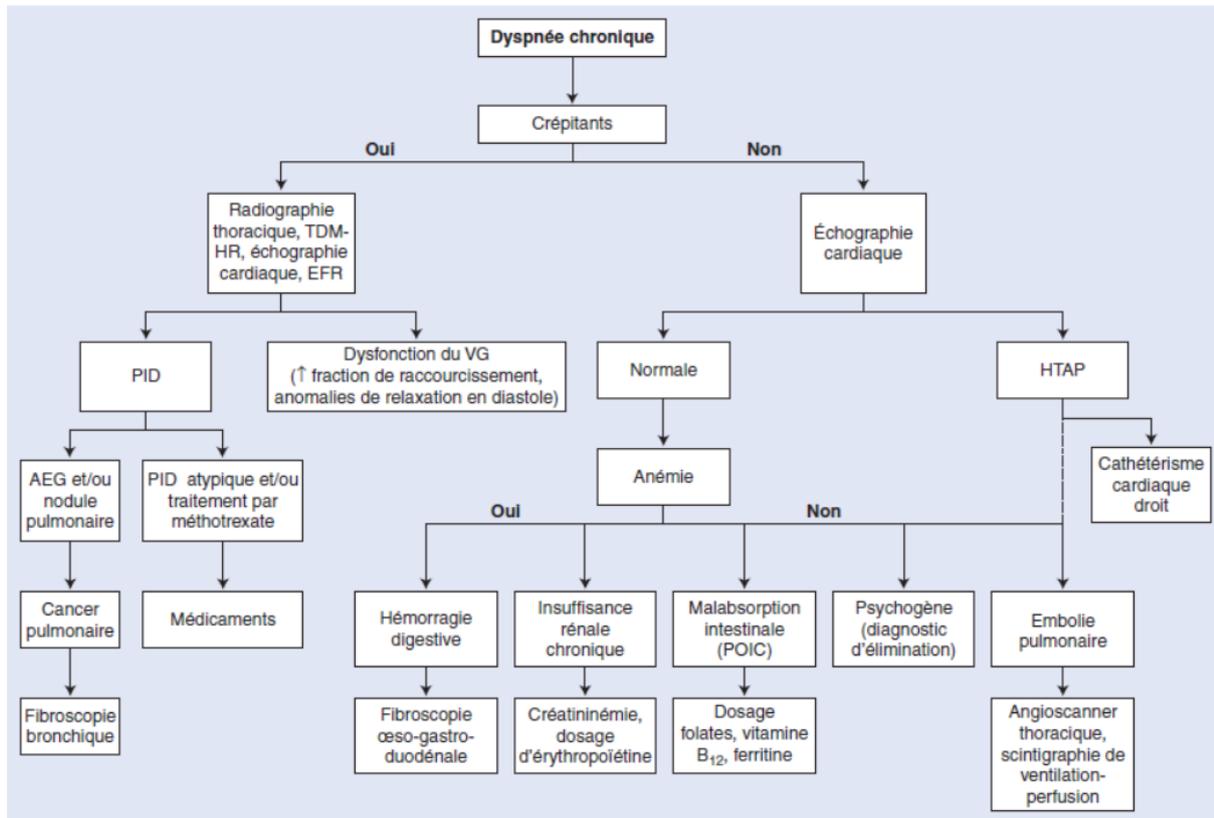


**Figure 23.** Arbre décisionnel. Sclérodermie systémique : stratégie diagnostique devant une dyspnée aiguë.

ECG : électrocardiogramme ;

LBA : lavage bronchoalvéolaire ;

TDM-HR : tomodynamométrie haute résolution. [78].



**Figure 24.** Arbre décisionnel. Sclérodermie systémique : stratégie diagnostique devant une dyspnée chronique. [78]

- AEG : altération de l'état général ;
- EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ;
- HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ;
- PID : pneumopathie infiltrative diffuse ;
- POIC : pseudo-occlusion intestinale chronique ;
- TDM-HR : tomodensitométrie haute résolution ;
- VG : ventricule gauche.

### **3.6 EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

#### **3.6.1 BIOLOGIE :**

Biologiquement, 90 % des patients sclérodermiques ont des Ac antinucléaires [113]. Parmi les auto-anticorps spécifiques de ScS, les Ac anti-topoisomérase 1 (anti-Scl70), retrouvés chez 20 à 40 % des malades, sont plus souvent mis en évidence dans des formes diffuses de la maladie et en association à une Pneumopathie interstitielle diffuse, tandis que les Ac anti centromères sont plus fréquemment associés aux formes cutanées limitées de la maladie et aux hypertensions artérielles pulmonaires et rarement présents chez des malades ayant une pneumopathie interstitielle diffuse. La recherche d'anticorps antinucléaires doit être réalisée devant une pneumopathie infiltrante diffuse d'origine indéterminée à la recherche d'une connectivite et plus particulièrement d'une ScS.

En effet, les formes diffuses de ScS associées aux anticorps anti-Scl70 (ou antitopoisomérase) sont plus à risque de développer une pneumopathie interstitielle fibrosante que les formes associées aux anticorps anti-centromères [114, 115]. Cependant, elles ne sont pas prédictives d'une fibrose sévère. Ainsi, des patients avec une sclérodermie limitée et des anticorps anti-Scl70 ont un risque augmenté de maladie pulmonaire interstitielle, ce qui suggère que les anticorps sont des marqueurs prédictifs plus forts de PID que l'aspect limité ou diffus de la ScS.

Les anticorps anti-U3-RNP (ou antifibrillarine) sont également associés avec un risque accru de maladie pulmonaire [115].

Les autres examens biologiques n'apportent pas de renseignements importants en matière de diagnostic des PID

Une polyglobulie secondaire à l'hypoxémie chronique peut survenir lors d'une fibrose pulmonaire évoluée, une Hyperleucocytose à PNN peut être observée (et doit

faire suspecter une surinfection respiratoire), des taux augmentés d'IgG et d'IgM ont été également signalés [115].

Une étude réalisée à Casablanca a retrouvé une positivité des anticorps anti Scl-70 dans 57% des cas, tandis que les anticorps anti nucléaires et anti-centromères étaient négatifs dans tous les cas [94].

L'étude réalisée à Rabat a montré une positivité des anticorps antinucléaires dans 83% des cas, les Anticorps anti Scl-70 étaient positifs dans 50% des formes diffuses et 100% des formes limitées, alors que les anticorps anti centromères étaient négatifs [95].

Notre étude a objectivé une positivité des anticorps antinucléaires AAN dans 100% des cas soit (5/5), les anticorps anti Scl-70 (anti-topoisomérase I) étaient positifs chez 66.67% des patientes avec une forme diffuse de la maladie (soit 2/3), et chez 50% des patientes présentant une forme cutanée limitée. En effet, les anticorps anti Scl-70 étaient présents chez 60% de l'ensemble des patientes soit 3/5. D'autre part les anticorps anti centromères étaient négatifs.

Les résultats de notre étude confirment la fréquence des anticorps anti topoisomérase I (anti Scl-70) en cas de pneumopathie interstitielle diffuse indépendamment de la forme de la sclérodermie, en concordance avec les données de la littérature.

### **3.6.2 LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE STANDARD :**

la radiographie thoracique est moins performante que le scanner thoracique en coupes fines pour détecter la PID. La prévalence de la PID retrouvée à la radiographie pulmonaire varie entre 33 % et 65 % [116—118], alors que celle retrouvée avec le scanner thoracique en coupes fines (TDM-HR : tomodynamométrie en haute

résolution) est plus élevée, et comprise entre 53 % et 93 % [117,119–122]. La radiographie thoracique est, initialement, le plus souvent normale (dans les formes Débutantes).

Les signes évocateurs sont :

- Un syndrome interstitiel avec des opacités interstitielles réticulaires ou réticulonodulaires bilatérales des bases (figure 25).
- Des images en aspect de verre dépoli (communément considérées comme le reflet de la phase précoce et inflammatoire de la PID [123]) ;
- Un épaissement septal, de type réticulaire ou en « rayon de miel » dans les formes les plus évoluées.
- D'autres anomalies sont moins fréquemment retrouvées comme des adénopathies médiastinales, des anomalies pleurales (épanchement pleural), des micronodules parenchymateux ou sous-pleuraux et rarement des microcalcifications.

Dans l'étude réalisée à Casablanca [94], la radiographie thoracique a montré une atteinte interstitielle prédominant aux bases pulmonaires dans tous les cas. L'étude réalisée à rabat a retrouvé un syndrome interstitiel dans 83% des cas fait d'opacités linéaires dans 50% des cas et de type réticulo-micronodulaire dans 33% des cas. Alors que 16.7% des patients avaient une radiographie thoracique normale [95].

Concernant notre étude, la radiographie standard a objectivé un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire bilatéral à prédominance basithoracique dans 60% des cas (soit 3/5), des nodules pulmonaires en para cardiaque droit chez 20% des cas, un arc moyen gauche convexe témoignant d'une dilatation des artères pulmonaires chez

40% et une cardiomégalie sans signes radiographiques de pneumopathie interstitielle chez une patiente soit 20% des cas.

Notre travail confirme que la radiographie thoracique est moins performante que la TDM en haute résolution en ce qui concerne la détection de la PID, ce qui concorde avec les données de la littérature.

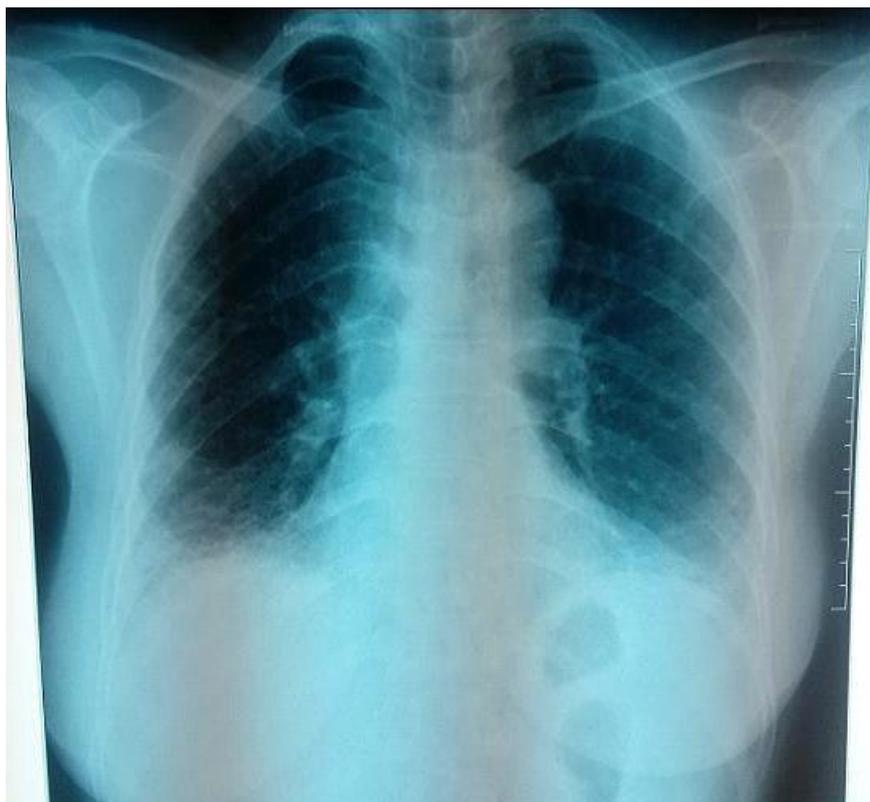


Figure 25 : Radiographie thoracique syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale (image de service).

### **3.6.3 LA TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE EN HAUTE RESOLUTION TDM-HR :**

La tomodensitométrie haute résolution (TDM) est l'examen le plus sensible pour un dépistage précoce ; en effet, 45 % des patients avec une pneumopathie interstitielle à la TDM ont une radiographie normale.

C'est un examen très sensible (90–100 %) et spécifique pour détecter une PID associée à la ScS. Elle permet l'analyse non invasive et reproductible du type de lésions pulmonaires et de leur extension.

Diverses anomalies peuvent être retrouvées, associées ou non. Ces anomalies élémentaires ne sont pas spécifiques de la ScS et se rencontrent au cours d'autres affections responsables de fibrose pulmonaire diffuse :

**hyperdensités en verre dépoli ; micronodules sous pleuraux ou pulmonaires ; images linéaires ou réticulaires intralobulaires ou septales (fig 26) ; opacités linéaires ; images en rayon de miel à partir des hyperdensités en verre dépoli et des bronchectasies par traction ; épaississements sous pleuraux.**

Ces images prédominent dans les régions postérieures et périphériques des lobes inférieurs.

L'aspect prépondérant retrouvé dans les pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) est le verre dépoli (fig .27) [124] avec parfois des cavités en rayon de miel associées mais au second plan. Ces lésions sont bilatérales et symétriques et prédominent aux bases et dans les régions sous-pleurales. Au contraire, dans les cas plus rares de pneumopathie interstitielle commune ou usuelle UIP, les destructions en rayon de miel sont généralement la lésion dominante [124] (*fig. 28*).

L'aspect en rayons de miel et la présence de bronchectasies par traction correspondent à une fibrose plus évoluée, fixée, peu accessible à un traitement et de plus mauvais pronostic. Les lésions en verre dépoli correspondent à une inflammation locale avec alvéolite, potentiellement réversible sous traitement.

Rarement, certains patients peuvent présenter d'authentiques pneumopathies interstitielles débutantes avec une TDM–HR pulmonaire normale [125].

Le scanner haute résolution a un intérêt diagnostique mais aussi pronostique et peut guider le traitement.

L'autre apport majeur du scanner thoracique est le diagnostic différentiel soit au moment du dépistage de la pneumopathie interstitielle, soit lorsqu'il existe des signes d'évolutivité, notamment une aggravation de la dyspnée ou une dégradation des épreuves fonctionnelles respiratoires. Dans ce cas, le scanner thoracique peut montrer d'autres types de diagnostics comme notamment une atteinte liée au tabac, une toxicité médicamenteuse ou tout autre diagnostic différentiel pneumologique tel notamment une embolie pulmonaire, une infection ou un cancer.

Dans l'étude réalisée à Casablanca, le scanner a montré une prédominance de l'atteinte basale et périphérique. Les lésions étaient distribuées en lésions en rayon de miel (85.7%), verre dépoli (71.5%), réticulations (42.8%) et nodules (14.2%) associées à une dilatation des artères pulmonaires dans 42.8% évoquant une PINS dans 71.5% des cas et une PIU dans 28.5% des cas [94] .

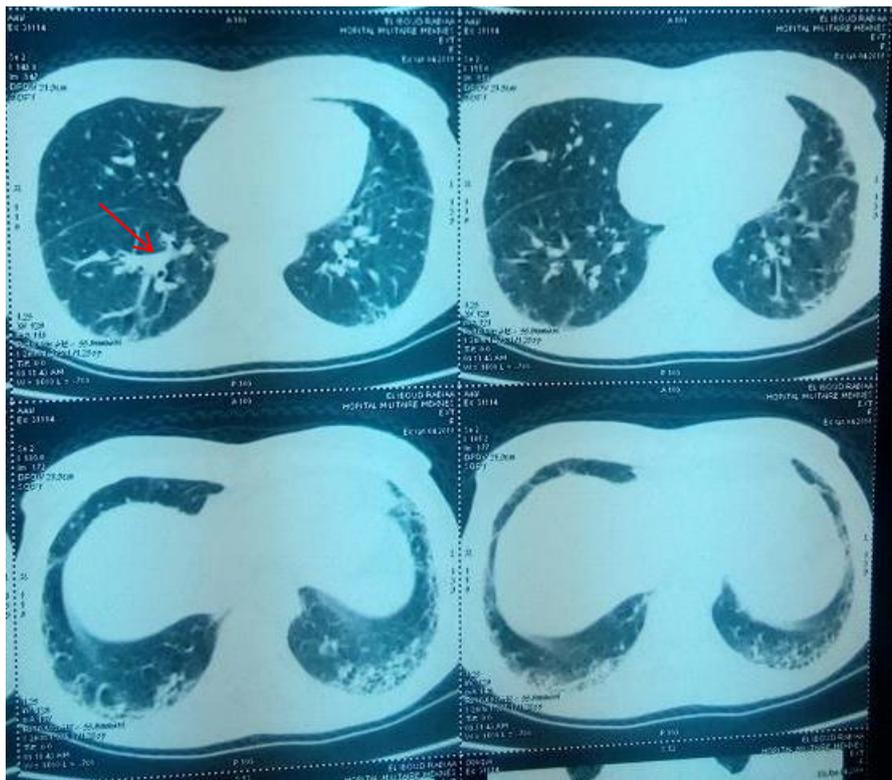
L'étude réalisée à Rabat a retrouvé un aspect en verre dépoli (66.7%), images linéaires et réticulaires (66.7%), micronodules (50%), nodules pulmonaires (16.7%), nodules sous pleuraux (16.7%) avec des bronchectasies dans 16.7%, un épaississement pleural dans 16.7% et des adénopathies médiastinales dans 16.7% des cas. Les lésions évoquaient une PINS dans 100% des cas [95].

Selon les résultats de notre étude, la TDM thoracique en haute résolution a montré une prédominance de l'atteinte interstitielle au niveau des bases pulmonaires et en périphérie avec un aspect en verre dépoli dans 60% des cas, des images en rayons de miel (nid d'abeilles) (60%), un épaississement septal (60%), des images réticulaires ou réticulations chez 20% des cas, des micronodules pulmonaires centro-

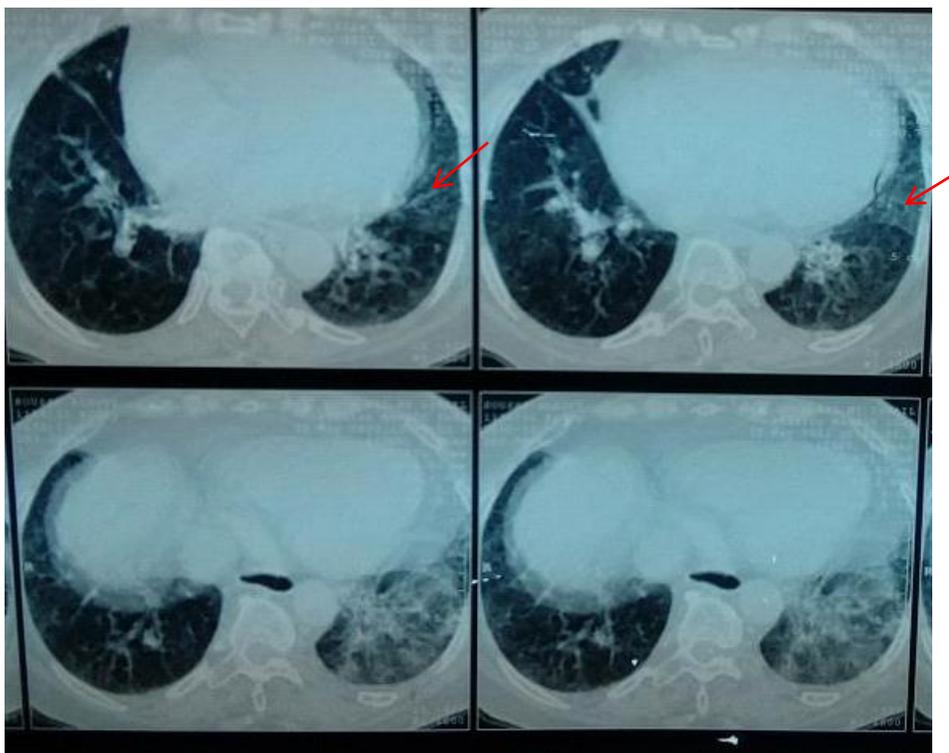
lobulaires diffus (20%), une dilatation des artères pulmonaires (20%), et une cardiomégalie intéressant toutes les cavités cardiaques chez une patiente (soit 20%).

Cette distribution des lésions scanographiques nous a permis d'évoquer une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) chez 60% de nos patients, suivie de la pneumopathie interstitielle commune ou usuelle UIP chez 40% des cas où les destructions en rayons de miel constituent l'aspect scanographique prépondérant.

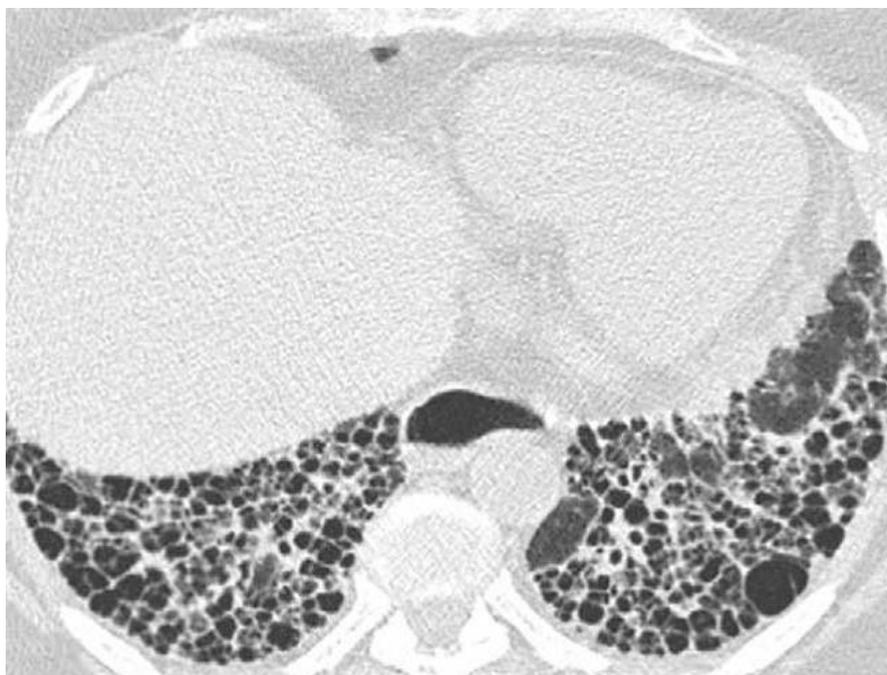
Les résultats de notre série confirment que la TDM thoracique en haute résolution constitue un examen très sensible et spécifique pour le dépistage et la détection de la PID dans le cadre d'une sclérodermie et l'aspect prépondérant retrouvé est le verre dépoli avec des cavités en rayons de miel surtout dans les formes les plus évoluées comme étant décrit dans les constatations de la littérature.



**Figure 26 : TDM thoracique objectivant un épaississement des septas interlobulaire (flèche rouge). (Image de service).**



**Figure 27 : TDM thoracique avec un aspect en verre dépoli diffus (flèches rouges), des images réticulaires prédominant aux bases aspect évocateur d'une PINS (image de service).**



**Figure 28 : TDM thoracique montrant une destruction en rayon de miel à prédominance périphérique et basale est un aspect caractéristique d'UIP [126].**

### **3.6.4 LES EPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES :**

L'intérêt des EFR est avant tout diagnostique, mais elles permettent également de déterminer le retentissement clinique de l'atteinte interstitielle pulmonaire en évaluant précisément sa sévérité. Elles apportent des éléments pronostiques et permettent de préciser la réponse au traitement.

Elles peuvent mettre en évidence un trouble ventilatoire restrictif, caractérisé par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT). Le syndrome restrictif est souvent associé à une diminution de la CVF et de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) [127].

Donc, l'atteinte pulmonaire est définie par une capacité pulmonaire totale CPT et/ou une capacité vitale forcée CVF inférieure à 80 % et/ou une DLCO inférieure à 75 %. Elles sont anormales dans 40 à 100% des cas lors du diagnostic de ScS [125]. Les EFR peuvent mettre en évidence une altération isolée de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO et rapport DLCO/ Volume Alvéolaire ou VA) jusqu'à un trouble ventilatoire restrictif majeur. Un rapport DLCO/VA est indispensable : s'il est diminué, il oriente vers une pneumopathie interstitielle et s'il est normal, il oriente vers une pathologie restrictive différente (antécédent de pneumectomie, pachypleurite). Les gaz du sang, indissociables des EFR, se dégradent progressivement et révèlent une hypoxémie aggravée à l'effort puis au repos.

Une baisse de la capacité de diffusion pulmonaire de l'oxyde de carbone (DLCO) aux EFR peut traduire soit une fibrose pulmonaire débutante soit une HTAP. Une DLCO stable sur 3 ans est un facteur de bon pronostic, à contrario, une chute de 15 % de la DLCO sur 12 mois est un facteur péjoratif d'évolution.

La DLCO diminue parallèlement à la capacité vitale. Elle n'est toutefois pas l'examen le plus sensible pour dépister les patients à risque de fibrose [128].

Selon les études réalisées chez des patients atteints de ScS [125], les EFR retrouvent un syndrome restrictif entre 28 et 47% des cas, un syndrome obstructif isolé ou associé dans 12 % des cas et une diminution de la DLCO entre 22 et 75% des cas.

Il existe une corrélation entre la réduction de la DLCO et les modifications à la TDM.

L'extension de l'aspect en rayon de miel est en relation avec la sévérité du syndrome restrictif [125]. La présence d'une CVF précocement altérée est le facteur de risque le plus important. Une étude a montré que 62% des patients dont la CVF était < 55% présentaient cette anomalie dans les 5 premières années suivant les premiers signes de ScS [128].

Au contraire, les patients qui présentaient une CVF normale ou modérément altérée pendant les 5 premières années suivant le diagnostic, étaient moins à risque de développer une maladie fibrosante sévère par la suite [128, 129].

Une surveillance semestrielle des EFR est recommandée pendant les 5 premières années de la maladie ScS jusqu'à stabilisation des fonctions pulmonaires [128].

L'étude de Casablanca a montré un syndrome restrictif dans 85% des cas. Avec une diminution de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) (< 80 % de la théorique) dans tous les cas 100%, alors que la gazométrie a montré une hypoxie sans hypercapnie chez 57% des patients [94].

Dans l'étude de Rabat, un syndrome restrictif a été rapporté dans 66.7% des cas, la mesure de la DLCO a été effectuée chez une seule patiente ayant une PID dans le cadre d'une forme sine scleroderma revenant normale [95].

Concernant notre étude, les explorations fonctionnelles respiratoires ont été réalisées chez 3 patientes (60%), objectivant un syndrome restrictif léger dans tous les cas.

En raison des difficultés techniques, la DLCO a été évaluée chez une seule patiente ayant une association PID-HTAP (avec un syndrome restrictif léger), les résultats ont montré une diminution de la DLCO (74% de la théorique), avec un rapport DLCO/VA Normal.

Nos résultats rejoignent ceux retrouvés dans les données de la littérature, et soulignent l'intérêt diagnostique mais aussi pronostique des explorations fonctionnelles respiratoires, en évaluant le retentissement de la sclérodermie sur la fonction respiratoire.

### **3.6.5 LE TEST DE MARCHÉ DE 6 MINUTES :**

Le test de marche de six minutes est un test fonctionnel qui mesure la distance de marche (que le patient effectue à une allure vive, sans courir) parcourue en 6 minutes. Cette distance intègre la capacité de l'appareil locomoteur et la capacité d'adaptation cardiorespiratoire à l'exercice.

Ce test est souvent utilisé pour l'évaluation de la capacité fonctionnelle au cours de l'HTP et de la fibrose pulmonaire au cours de la ScS. La désaturation en oxygène, pendant et au décours du TM6, est un signe de sévérité de la PID et de l'HTAP.

L'évaluation de la corrélation entre la distance de marche et les paramètres fonctionnels respiratoires (CVF et DLCO) donnent des résultats contradictoires. Ces résultats sont probablement causés par l'hétérogénéité interindividuelle des facteurs de comorbidité et de déconditionnement à l'exercice d'origine non respiratoire [130]. L'atteinte de l'appareil locomoteur au cours de la ScS est en effet, fréquente, l'interprétation du TM6 au cours de la ScS doit ainsi tenir compte du niveau de handicap; une diminution de plus de 50 m de la distance parcourue incite à rechercher une atteinte pulmonaire mais peut également refléter une atteinte de l'appareil locomoteur [131].

A la fin du test, sont évalués l'évolution de la saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls ainsi que la dyspnée par l'échelle de Borg. Pour des raisons techniques, aucun patient de notre série n'a bénéficié du test de marche de 6 minutes.

### **3.6.6 LE LAVAGE BRONCHIOLO-ALVEOLAIRE (LBA) :**

Dans la fibrose pulmonaire idiopathique, le LBA constitue l'un des quatre critères majeurs pour le diagnostic en l'absence de biopsie pulmonaire [132]. Dans les PID de la ScS la place du LBA reste controversée [125, 128] [133, 134]. Pour certains auteurs, le LBA serait plus sensible que la TDM et les EFR pour dépister de façon précoce une pneumopathie interstitielle. Deux types d'alvéolite (définie par une élévation de la cellularité et une modification de la formule cellulaire normale) peuvent être retrouvées :

- (1) **une alvéolite à polynucléaires neutrophiles avec ou sans éosinophiles et**
- (2) **une alvéolite lymphocytaire.**

L'alvéolite à polynucléaires neutrophiles est souvent associée à une dyspnée, à des perturbations plus importantes des EFR, à des anomalies à la radiographie et à la TDM (aspect en verre dépoli, diffusion des opacités) ; elle est de mauvais pronostic avec un risque d'évolution vers une fibrose.

L'alvéolite lymphocytaire est souvent présente dans les formes asymptomatiques ou débutantes et est de meilleur pronostic.

Il n'existe pas actuellement d'indication à réaliser des LBA de surveillance après mise en route du traitement [125]. Une étude récente, réalisée chez 18 patients présentant une dyspnée, a comparé la TDM et le LBA dans le diagnostic d'alvéolite et a montré que [133] :

(1) le LBA ne retrouvait pas une alvéolite dans tous les segments explorés et comportait donc un risque de sous-estimation en cas de lavage d'un seul segment

(2), la TDM ne détectait pas tous les foyers inflammatoires et était prise à défaut sur les pneumopathies infectieuses (diagnostiquées finalement sur le LBA).

Les auteurs suggèrent d'associer à la TDM, la réalisation d'un LBA dans au moins deux segments pulmonaires différents pour permettre le diagnostic d'alvéolite dans les ScS.

L'étude réalisée à Casablanca a montré une alvéolite neutrophile dans 57% des cas [94].

En raison de son intérêt controversé, aucun patient inclus dans notre étude n'a bénéficié du lavage bronchiolo-alvéolaire.

### **3.6.7 ANATOMIE PATHOLOGIQUE :**

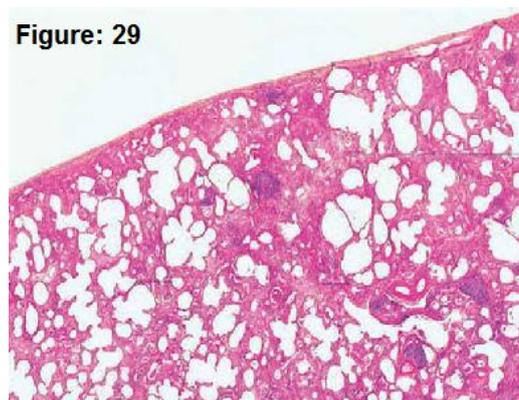
Peu de biopsies pulmonaires chirurgicales sont réalisées au cours des PID de ScS, du fait de leur caractère invasif, et de l'absence de conséquences pratiques d'un diagnostic histologique précis.

Histologiquement, lorsque la biopsie est réalisée, les PID de la ScS réalisent le plus souvent un aspect de PINS [135]. Il s'agit de lésions évoluant d'un seul tenant, peu destructives, ou dominant des infiltrats inflammatoires, alors que les lésions de fibrose sont peu marquées (fig 29). Plus rarement, une UIP peut être observée, avec ses lésions hétérogènes de stades évolutifs différents et la présence de foyers fibroblastiques jeunes (fig 30). Quelquefois, un aspect de PO, voire de DAD [136] peut être observé [135, 136].

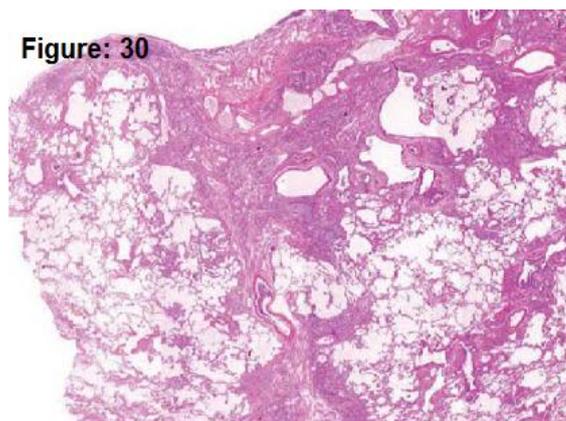
Dans l'étude de Bouros et coll [135], qui a inclus 80 patients ayant une PID de ScS avec biopsie pulmonaire chirurgicale, il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité des lésions histologiques et l'évolutivité de la PID. Ainsi, il n'y a pas de

bénéfice à pratiquer des biopsies pulmonaires chirurgicales chez les patients ayant une PID de ScS, excepté dans le cas d'une discordance entre l'évolution clinique et l'imagerie thoracique.

Du fait de son caractère invasif, et de son faible bénéfice en matière de diagnostic de la PID associée à la sclérodermie, l'étude anatomopathologique de la biopsie pulmonaire n'a pas été indiquée chez nos malades.



**Figure 29 : Aspect anatomopathologique de la pneumopathie interstitielle non spécifique** L'interstitium des cloisons alvéolaires est uniformément élargi par des dépôts fibreux partout de même ancienneté (HES, x100) [131].



**Figure 30 : Aspect anatomopathologique de la pneumopathie interstitielle usuelle** Les dépôts de collagène sont répartis le long des cloisons septales et de la plèvre. Ils délimitent des parcelles de parenchyme encore indemne (HES, x20) [131].

**Tableau 5 : Fréquence des signes cliniques biologiques radiologiques et fonctionnelles lors de l'atteinte pulmonaire interstitielle de la sclérodermie.**

	Notre étude	Etude de Rabat [95]	Etude de Casablanca [94]	Données de la littérature
<b>Pneumopathie interstitielle diffuse</b>	38.5%	42.8%	-	16-100%
<b>Classification</b>				
-PINS	60%	100%	71.5%	71%
-PIU	40%	0%	28.5%	29%
<b>Délai d'apparition</b>	7 ans et 7 mois	6 ans	7 ans	3 à 10 ans
<b>Signes cliniques fonctionnels&lt;</b>				
-Absents	20%	33%		--
-Dyspnée	80%	50%	100%	22-88%
-Toux sèche	40%	33%	0%	--
-Douleur thoracique	0%	0%	0%	--
-Hémoptysie	0%	16.7%	0%	Rare
-Asthénie	40%	33%	0%	--
<b>Signes cliniques physiques</b>				
Râles crépitants	60%	0%	100%	19%
Cyanose, signes d'IVD	20%	0%	0%	Rares
Hippocratismes digitaux	0%	0%	14%	Exceptionnel
<b>Auto-anticorps</b>				
-Antinucléaires	100%	83%	0%	90%
-Anti Scl-70	60%	67%	57%	Fréquents
-Anti centromère	0%	0%	0%	Rares
<b>Radiographie thoracique</b>				
-Syndrome interstitiel	60%	83%	100%	56%
-Micronodules parenchymateux	20%	0%	0%	--
-Atteinte pleurale	0%	0%	0%	8%
-Microcalcifications	0%	0%	0%	40%
<b>TDM thoracique en haute résolution</b>				
-Verre dépoli	60%	66%	71.5%	73%
-Micronodules sous-pleuraux	0%	16%	0%	64%
-Micronodules ou nodules pulmonaires	20%	66%	14%	18%
-Opacités linéaires séptales	60%	66%	43%	55%
-Rayon de miel	60%	0%	86%	45%
-ADP médiastinales	0%	16%	0%	48%
-Atteinte pleurale	0%	16%	0%	--
<b>EFR</b>				
-Syndrome restrictif	100%	66.7%	85%	40-100%

### **3.7 EVOLUTION :**

L'évolution ou l'évolutivité de la pneumopathie interstitielle, peut être variable selon les patients. Ainsi une atteinte peut être sévère mais cependant fixée et peu évolutive, alors qu'une atteinte plus modeste peut, elle, être très évolutive et s'aggraver rapidement. Les facteurs prédictifs de la présence ou de la sévérité d'une atteinte pulmonaire ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux qui prédisent son évolutivité. Ainsi, s'il est clairement démontré que des anticorps anti-topoisomérases 1 sont associés à la présence et à la sévérité d'une atteinte pulmonaire initiale, il n'est pas certain que ceux-ci soient nécessairement associés au caractère évolutif de celle-ci.

Globalement, la pneumopathie interstitielle est stable ou peu évolutive, L'évolution morphologique, c'est-à-dire l'extension spatiale de la pneumopathie interstitielle et les modifications de l'aspect scanographique sont assez bien décrites. Le plus souvent, l'atteinte est stable ou lentement progressive et si elle progresse, c'est plutôt des lobes inférieurs vers les lobes moyens et supérieurs, des zones périphériques vers les zones centrales et des zones postérieures vers les zones antérieures.

Généralement, la progression de la pneumopathie interstitielle sur le poumon sain se fait d'abord par du verre dépoli, puis apparaissent des bronchectasies, des réticulations et enfin éventuellement du rayon de miel [137, 138]. Ainsi, toutes les formes sont possibles de la forme stable à la forme rapidement progressive évoluant vers le décès du patient.

15% des patients atteints de sclérodermie évoluent vers une forme restrictive sévère [139]. Une CVF inférieure à 80% et une DLCO inférieure à 60% sont des facteurs prédictifs d'une insuffisance respiratoire grave [140]. La PID est la principale cause de

mortalité des patients au cours de la ScS par insuffisance respiratoire dans 20 à 60% des cas [125]. La survie à 5 ans des patients atteints de PID est estimée à 30–50% [125].

La fibrose pulmonaire est également d'apparition plus précoce, mais de progression plus lente après 5 ans d'évolution dans les formes diffuses, alors que la fibrose des formes limitées de ScS reste longtemps modérée avant d'évoluer après la 5<sup>ème</sup> année.

L'atteinte fonctionnelle et la survie d'une PID lors d'une ScS restent meilleures que lors d'une fibrose pulmonaire idiopathique.

### **3.8 PRONOSTIC :**

Le pronostic des PID de la sclérodermie est meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique [141].

Dans les différentes études bien menées, il apparaît que la capacité vitale fonctionnelle initiale, la mesure du transfert du monoxyde de carbone initiale, l'extension de l'aspect réticulaire et la présence d'une hypertension pulmonaire sont des facteurs pronostiques essentiels des patients ayant une pneumopathie interstitielle.

En effet, les principaux éléments permettant de définir le pronostic des PID associées à la ScS sont une PID d'emblée sévère, sur des critères cliniques (dyspnée, râles crépitant), fonctionnels respiratoires (DLCO et/ou CVF < 70 %) et TDMHR (lésions étendues où prédomine l'aspect réticulaire) ; ou une PID rapidement progressive définie par une perte de 10 % de CVF ou 15 % de DLCO dans un délai d'un an [142]. Pour la majorité des auteurs, les données du LBA n'interviennent pas dans la décision thérapeutique. Cependant, dans l'étude de Bouros et coll., une proportion

d'éosinophiles dans le LBA supérieur à 5 % était un critère de mauvais pronostic [143]. La présence d'une hypertension pulmonaire, associée à la pneumopathie interstitielle est ainsi un facteur pronostique majeur. Cela a été démontré dans l'étude de Goh et al. [144], mais également dans de nombreuses autres études, qui démontrent aussi bien que l'association pneumopathie interstitielle et d'hypertension pulmonaire est plus sévère que la pneumopathie interstitielle seule mais également que l'hypertension pulmonaire isolée. Cette association détermine un phénotype de patients qui sont à haut risque de mortalité.

Le type histologique de PID n'a pas démontré de valeur pronostique. Dans la même étude, les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation entre le type histologique et la survie, contrairement à la DLCO et à un pourcentage d'éosinophiles > 5 %.

D'autre part des progressions rapides, véritables exacerbations subaiguës, peuvent survenir au cours de l'évolution des PID de la ScS et leur détection précoce pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique.

La survie des patients ayant une PID survenant au cours d'une ScS est variable. À 5 ans elle est de 85 % toutes formes confondues [145]. Dans les formes diffuses de la maladie toutes causes de décès confondues, la survie à 9 ans des malades ayant une PID est de 38 %. Au total, 12 % des patients ayant une PID développent une insuffisance respiratoire chronique sévère [142].

Enfin, il semble que les malades sclérodermiques ayant une fibrose pulmonaire soient exposés à un risque accru de développer un cancer bronchique, plutôt de type adénocarcinome ou carcinome bronchiolo-alvéolaire, même si ce point reste controversé.

Tableau 6 : Facteurs de mauvais pronostic lors d'une pneumopathie interstitielle [125].

<b>Terrain</b> Sexe masculin Ethnie noire Tabagisme
<b>Sclérodermie diffuse</b>
<b>Phénomène de Raynaud sévère</b>
<b>Autres signes cliniques</b> Nécrose digitale Myosite
<b>Survenue dans les 5 premières années suivant le diagnostic de sclérodermie systémique</b>
<b>Biologie</b> Elévation de la VS Anticorps anti-RNP Anticorps anti-Scl 70 [15]

### 3.9 DEPISTAGE ET SURVEILLANCE :

Le mauvais pronostic de la PID impose sa détection précoce. Cependant, l'absence de certitude concernant les marqueurs précoces d'évolution vers la fibrose et la difficulté à apprécier les critères d'évolutivité ne permettent pas d'avoir actuellement une attitude bien codifiée. Certains auteurs recommandent la réalisation systématique d'une TDM lors du diagnostic puis de façon annuelle [3].

En effet la radiographie thoracique, la TDM et les EFR-DLCO doivent être pratiquées chez tout patient lors du diagnostic d'une sclérodermie. Le rythme de ces mêmes examens lors du suivi du patient n'est pas encore clairement établi. Steen a

proposé un algorithme de surveillance des atteintes pulmonaires de la sclérodermie reposant sur les EFR et l'échographie cardiaque [146].

Dans la pratique, il est nécessaire de suivre la progression de la PID par la réalisation d'EFR tous les six mois, éventuellement plus rapprochées en cas d'aggravation clinique ressentie par le patient en l'absence d'une autre cause comme une HTAP ou une surinfection.

**Tableau 7** : Algorithme des atteintes pulmonaires de la sclérodermie systémique selon Steen [146].

<b>Manifestations cliniques</b>	HTAP isolée	Alvéolite, fibrose Interstitielle sans HTAP	Fibrose pulmonaire évoluée et HTAP secondaire	Association fibrose pulmonaire +/- alvéolite et HTAP
<b>Type de sclérodermie</b>	Limitée	Diffuse > limitée	Diffuse > limitée	Diffuse > limitée
<b>Durée d'évolution (années)</b>	> 10	< 5	> 5	> 5
<b>Autoanticorps</b>	Anticentromères, anti-U3-RNP, anti-Th/To (fluorescence nucléolaire)	Anti-Scl70, anti-Th/To (fluorescence nucléolaire)	Anti-Scl70, anti-Th/To (fluorescence nucléolaire)	Anti-U3-RNP, anti-Th/To (fluorescence nucléolaire)
<b>EFR</b>	CVF > 75 % DLCO < 60 % CVF/DLCO > 1,6	CVF < 75 % DLCO < 75 % CVF/DLCO = 1	CVF < 50 % DLCO < 50 % CVF/DLCO = 1	CVF < 70 % DLCO < 50 % CVF/DLCO > 1,6
<b>Echographie (PAP systolique en mm Hg)</b>	> 30	Normale	> 30	> 50
<b>Autres tests</b>	Cathétérisme cardiaque droit, désaturation en O <sub>2</sub>	TDM, LBA	TDM, LBA	TDM, LBA Cathétérisme cardiaque droit
<b>Surveillance</b>	DLCO et échographie tous les 2 ans	EFR et TDM tous les 6 mois pendant 2-3 ans	EFR et échographie cardiaque annuelle	EFR et échographie cardiaque annuelle

CVF : Capacité Vitale Forcée. DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires. LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire.

TDM : Tomodensitométrie thoracique en coupes fines.

### **3.10 TRAITEMENT :**

L'algorithme de traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse reste actuellement débattu et la prise en charge optimale à déterminer.

Il est important de mentionner qu'il n'existe pas de consensus thérapeutique qui fait l'unanimité, et la décision thérapeutique émane d'une décision collégiale impliquant une concertation avec les médecins internistes.

Le but du traitement est de réduire l'inflammation, dans l'espoir de limiter le développement de la fibrose, celle déjà constituée n'étant pas réversible, c'est la raison pour laquelle les traitements de la PID s'attachent à cibler les mécanismes théoriquement réversibles de l'inflammation.

Il est par ailleurs important de noter que, parfois, l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur s'associe, d'une part, à des effets indésirables et, d'autre part, à des bénéfices modestes chez ces malades. Partant de ce constat, le choix d'introduire un traitement de la PID doit reposer au cas par cas sur l'analyse du rapport bénéfice/risque pour chaque malade [147]. Ainsi, certains auteurs suggèrent que l'utilisation de ces traitements doit être réservée aux malades symptomatiques qui présentent une PID en aggravation en l'absence de contre-indication [147].

#### **3.10.1 LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES :**

Il est important de mentionner que les traitements symptomatiques sont très importants dans la prise en charge des PID de la ScS :

- Arrêt total et définitif du tabac en évitant le tabagisme passif ;
- réaliser la vaccination antigrippale annuelle, la vaccination antipneumococcique et anti-Haemophilus influenzae.

- Contrôler au maximum le reflux gastro-œsophagien notamment par des inhibiteurs de la pompe à protons, en association avec les mesures hygiéno-diététiques.
- Oxygénothérapie : comme pour les autres causes d'insuffisance respiratoire chronique
- Rééducation et réadaptation respiratoire chez tous les patients présentant une dyspnée à l'effort.

### 3.10.2 TRAITEMENT DE FOND :

#### **\* CORTICOTHERAPIE : [148]**

Les corticoïdes sont utilisés dans la ScS pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, mais ont également un rôle anti fibrosant en diminuant la synthèse de mucopolysaccharides nécessaire à la formation du collagène [149].

Cependant il n'y a aucune recommandation Concernant la corticothérapie à l'heure actuelle puisqu'il n'y a aucun essai thérapeutique, démontrant l'intérêt ou l'absence d'intérêt de la corticothérapie. Certaines équipes, par analogie avec les pneumonies interstitielles non spécifiques inflammatoires, proposent 15 mg de prednisone. En tous cas, cette posologie ne doit pas être dépassée, étant donné le risque de crise rénale aiguë.

#### **\*TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS :**

##### ***\*Cyclophosphamide :***

Le cyclophosphamide est un agent immunosuppresseur de type alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées. Il agit par interaction directe sur l'ADN avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de

l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Bien que des résultats aient été décevants et parfois contradictoires avec le cyclophosphamide (CYC), ce traitement reste parmi ceux proposés chez les malades avec ScS.

L'étude SLS I (n = 158) a montré à 12 mois une différence de CVF en comparaison du groupe placebo de 2,53 % [150]. Les effets sur les autres aspects de la maladie étaient modestes également et surtout le bénéfice obtenu sur la CVF n'était plus présent lors d'une évaluation à 24 mois. Cette administration par voie orale était associée à de nombreux effets indésirables. Ainsi, 19 cas de cytopénie sont survenus dans le groupe CYC contre aucun dans le groupe placebo, 5 pneumopathies ont été observées dans le groupe CYC contre aucune dans le groupe placebo. Il faut noter un nombre élevé de sorties d'étude dans la première année à savoir 21 dans le groupe CYC et 13 dans le groupe placebo. Au suivi à 2 ans, 4 décès sont survenus dans le groupe CYC contre 3 dans le groupe placebo.

Une analyse à l'aide d'un traitement informatique des images du sous-groupe de patients ayant eu une tomodensitométrie à l'inclusion et à 12 mois a montré quelques éléments en faveur d'un effet du CYC. L'étendue des atteintes réticulaires, du verre dépoli et du rayon de miel était mesurée par un logiciel dédié dans le poumon total et par zones. Le score moyen a diminué de 3,9 % dans le groupe CYC alors qu'il augmentait de 4,2 % dans le groupe placebo dans la zone la plus sévère. Il diminuait de 3,2 % dans le groupe CYC contre une augmentation de 2,2 % dans le groupe placebo pour le poumon total, suggérant un effet structural toutefois très modeste une nouvelle fois [151].

Dans l'étude SLS II qui comparait 12 mois de CYC oral relayés par du placebo à 24 mois de mycophenolate mofetil (MMF), le changement de CVF à 24 mois était de +2,88 (1,19–4,58) dans le groupe CYC et de 2,19 (IC95 % 0,53–3,84) dans le groupe

MMF sans différence entre les 2 groupes [152]. Cette étude est commentée plus loin. Une autre étude a analysé les effets de 6 perfusions mensuelles de CYC relayées par l'azathioprine dans un petit groupe de patients (n=45). A 12 mois, la variation de CVF était de +4.19% (IC95% -0,57- 8,95) et n'atteignait pas la significativité. Il n'existait pas non plus de variation significative pour la DLCO ni pour l'extension des lésions analysée au scanner [153].

Une méta-analyse de 13 études montrait que sous cyclophosphamide, une stabilisation de la capacité vitale fonctionnelle était obtenue mais pas d'amélioration et qu'il n'y avait aucun effet sur la mesure du transfert du monoxyde de carbone [154]. À partir de cette étude et avec l'expérience clinique accumulée, il est devenu relativement clair que le but du traitement dans l'atteinte pulmonaire de la sclérodermie systémique n'est probablement pas raisonnablement d'améliorer les patients mais plutôt de les stabiliser et Wells déclare dans beaucoup de ses articles que la stabilisation d'une atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique peut être considérée comme un succès thérapeutique [155,156,157].

#### ***\*Azathioprine :***

L'azathioprine est un agent antimétabolite intervenant sur les enzymes du métabolisme des purines. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides et réduit la prolifération de cellules participant à l'amplification de la réponse immune. Très peu de données sont disponibles. Dans une étude prospective randomisée, 30 patients ayant une sclérodermie systémique ont reçu du cyclophosphamide par voie orale et 30 patients ont reçu de l'azathioprine par voie orale (2,5 mg/kg/jour pendant 12 mois puis maintenu à 2 mg/kg/jour) pendant une durée de dix-huit mois.

À la fin de l'étude il a été constaté une aggravation de la CVF et la DLCO chez les patients traités par azathioprine, tandis que les patients du groupe traité par cyclophosphamide ont gardé des chiffres stables de la CVF et de la DLCO [158].

Quelques séries ont proposé son utilisation en relais des bolus de cyclophosphamide mais cela reste sans démonstration d'efficacité.

**\**Mycophénolatemofetil* :**

Le mycophenolate mofetil (MMF) est Inhibiteur de la biosynthèse des purines, il diminue la prolifération des lymphocytes T et B. Des séries non contrôlées ont suggéré son intérêt dans la ScS pour limiter la progression cutanée et pulmonaire. Des données, certes rétrospectives, suggèrent que le mycophénolate mofétil est bien toléré, avec 95 % des patients ayant une pneumopathie interstitielle restant stable sous ce traitement.

Une seule étude randomisée citée plus haut, l'étude américaine SLSII est disponible (CYC oral donné 12 mois versus MMF donné 24 mois) [152]. Son interprétation est difficile en l'absence de groupe placebo mais le MMF donné 2 ans (à 3 g/j) a permis un résultat similaire au CYC donné par voie orale.

Il faut rappeler que l'objectif initial était de montrer qu'à 2 ans, le MMF serait supérieur et en cela l'étude SLSII est considérée comme négative. Les auteurs avaient construit l'étude en pensant que la CVF allait baisser après le 12eme mois dans le bras CYC, comme cela avait été le cas dans l'étude SLSI, mais ce qui ne s'est pas produit. Par ailleurs, la variation de CVF est très modeste et la pertinence clinique est discutable.

Le cyclophosphamide représente alors le premier choix thérapeutique suivi d'un traitement d'entretien, généralement par mycophénolate mofétil.

**\* PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :**

Il existe des perspectives thérapeutiques intéressantes pour l'avenir. Parmi celles-ci, on peut citer l'intensification par autogreffe de cellules souches l'utilisation de biothérapies et le développement de traitements anti fibrosants.

**\* INTENSIFICATION D'IMMUNOSUPPRESSION :**

L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches vient de démontrer son intérêt et sa supériorité au cyclophosphamide standard, dans la survie sans progression des patients, atteints de sclérodermie systémique grave [159]. Une étude randomisée et contrôlée réalisée par des équipes de l'hôpital Northwestern Memorial montrait une amélioration significativement plus forte sur les versants cutanés et fonctionnels pulmonaires dans le groupe ayant reçu une intensification d'immunosuppression. Concernant la CVF elle baissait de 9 % dans le groupe CYC alors qu'elle s'améliorait de 15 % dans le groupe intensification [160]. Plusieurs données suggèrent que cette intensification thérapeutique est intéressante et efficace dans la pneumopathie interstitielle avec une stabilisation voire une amélioration de la capacité vitale forcée, une amélioration du score scanographique de fibrose [161].

**RITUXIMAB :**

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Il n'y a pas d'essai randomisé de taille significative qui permette de positionner ce traitement dans la ScS en général et dans l'atteinte pulmonaire en particulier.

L'étude la plus large est celle de EUSTAR dans laquelle 63 patients ont été comparés à des contrôles issus de la base de données. Parmi ce groupe de patients,

9 avaient une atteinte pulmonaire interstitielle. Après 2 perfusions de 1000 mg (qui était le Schéma le plus courant), le groupe traité avait une CVF stabilisée alors que les malades contrôles connaissaient une baisse de la CVF ( $0,4 \pm 4,4$  vs  $-7,7 \pm 3,6$  %) [162].

Par ailleurs, la tolérance était satisfaisante et aucun effet indésirable sévère n'était recensé.

D'autres études sont indispensables pour positionner le rituximab dans le traitement de la ScS, en effet des essais thérapeutiques vont débiter pour comparer le rituximab au cyclophosphamide comme traitements d'induction de la pneumopathie interstitielle.

#### **ANTI-IL6 / TOCILIZUMAB :**

Le tocilizumab (TCZ), est un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine 6. Il a fait l'objet d'une étude de phase 2 qui est considérée proche de la significativité pour le critère principal qui était l'atteinte dermatologique [163]. L'atteinte pulmonaire n'était pas spécifiquement étudiée. Cependant, des tests pulmonaires étaient réalisés et une tendance à une meilleure réponse sur la CVF dans le groupe recevant le TCZ a été observée.

Concernant les **TNF-ALPHA INHIBITEURS ET L'ABATACEPT**, ils n'ont pas encore fait l'objet d'étude spécifique dans l'atteinte pulmonaire de la ScS.

#### **LA PIRFENIDONE ET LE NINTEDANIB :**

Parmi les médicaments qui ont modifié l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique, il faut mentionner le nintédanib et la pirfénidone [164-171]. L'idée d'utiliser un traitement antifibrotique pour la pneumopathie interstitielle a déjà été suggérée et le bosentan, qui a l'autorisation de mise sur le marché pour l'hypertension pulmonaire mais qui présente également des propriétés

antifibrotiques, a été essayé pour traiter la pneumopathie interstitielle. Malheureusement les résultats sont négatifs.

Utiliser le nintédanib (Anti-tyrosine kinases) et la pirfénidone pour traiter la pneumopathie interstitielle est tout à fait logique, étant donné qu'ils ont démontré une efficacité intéressante dans la fibrose pulmonaire idiopathique, et étant donné les communautés physiopathologiques entre ces deux pathologies [172]. Des essais thérapeutiques vont débiter pour évaluer l'intérêt de ces traitements pour la pneumopathie interstitielle et pourraient ainsi compléter avantageusement l'arsenal thérapeutique dans la PID chez les patients sclérodermiques.

#### **\*LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE :**

Dans les formes de PID avec insuffisance respiratoire sévère malgré les traitements précédemment cités, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, une transplantation pulmonaire peut être envisagée.

Il s'agit d'un traitement lourd avec une morbi-mortalité supérieure à celle des autres transplantations d'organe. Il a longtemps existé une certaine réticence à proposer cette approche aux malades avec ScS. Toutefois, les données récentes tendent à suggérer qu'avec une sélection précise des patients et un moment d'intervention bien choisi, le devenir des malades avec ScS après transplantation pulmonaire pourrait être similaire à celui des malades transplantés pour une autre étiologie [30, 31].

Un groupe français d'experts a établi la liste des contre-indications absolues ou relatives de la transplantation pulmonaire (/cardiaque) au cours de la ScS (Annexe 5).

Concernant l'étude réalisée à Casablanca, tous les patients ont été mis sous corticothérapie à la dose de 0.5mg/kg/j, l'association corticothérapie-cyclophosphamide IV a été indiquée chez 43% des cas (soit 3 patients présentant une atteinte interstitielle sévère), l'évolution était marquée par une amélioration clinique subjective de la dyspnée avec stabilisation des paramètres radiologiques et fonctionnels chez 4 patients soit 57% des cas, alors que une patiente soit 14% des cas est décédée dans le cadre d'une insuffisance respiratoire sévère. Dans l'étude de Rabat, le traitement de l'atteinte interstitielle s'est fait en 3 modalités Un tiers des patients a reçu un traitement par corticothérapie orale mais a été perdu de vue. Un autre tiers a reçu un traitement par cyclophosphamide IV avec relais par Azathioprine et l'évolution s'est faite vers une amélioration clinique et radiologique. Le dernier tiers a reçu une association corticothérapie-Cyclophosphamide IV avec relais par Azathioprine ; l'évolution a été marquée par une amélioration clinique et radiologique avec une baisse progressive de la CVF, une aggravation radiologique après 3 ans a été notée chez un cas appartenant au dernier groupe. Dans le cadre de notre étude, la décision thérapeutique a été adoptée selon 3 modalités. 40% des cas (soit 2 patientes) ont reçu un traitement par cyclophosphamide IV en bolus mensuel, l'évolution était marquée par une amélioration subjective de la dyspnée, et une absence de lésion pleuropulmonaire évolutive à la TDM de contrôle avec une persistance du syndrome restrictif aux EFR chez une patiente, tandis que la 2<sup>ème</sup> avait rapporté également une amélioration clinique de la dyspnée puis elle a été déclarée comme perdue de vue 40% des patientes (2 malades) ont bénéficié de l'association Corticothérapie-Cyclophosphamide IV avec relais par Azathioprine, dont une a rapporté une amélioration clinique, radiologique mais aussi fonctionnelle alors que l'autre patiente a accusé une stabilisation radiologique des lésions de fibrose. Une malade (soit 20% des cas), a été mise sous Cyclophosphamide IV avec relais par

l'azathioprine, l'évolution s'est faite vers une amélioration clinique subjective avec une stabilisation de l'atteinte interstitielle à la radiographie et à la TDM de contrôle.

Il faut mentionner qu'il n'existe pas de consensus thérapeutique qui fait l'unanimité, en effet la prise en charge thérapeutique de la PID au cours de la sclérodermie n'est pas codifiée, la corticothérapie est souvent proposée notamment chez les patients ayant une PID rapidement progressive même en absence d'essais thérapeutiques démontrant son intérêt dans le cadre de l'atteinte interstitielle pulmonaire associée à la sclérodermie.

Le cyclophosphamide en bolus mensuel intraveineux exerce un effet bénéfique modéré mais non significatif, cependant il semble le plus efficace par rapport aux autres alternatives thérapeutiques et celui qui est actuellement recommandé par les guidelines de l'EUSTAR [20].

Quant à l'azathioprine quelques séries ont proposé son utilisation en relais des bolus de cyclophosphamide mais cela reste sans démonstration d'efficacité.

Notre travail a signalé l'intérêt modeste du traitement immunosuppresseur dans la prise en charge de la PID associée à la sclérodermie, et une légère amélioration clinique a été rapportée chez la majorité de nos patients dès l'introduction du cyclophosphamide avec une régression sinon au moins stabilisation des lésions de fibrose à la radiographie et à la TDM de contrôle.

Enfin, il existe d'autres perspectives thérapeutiques intéressantes pour l'avenir. Parmi celles-ci, on peut citer l'intensification par autogreffe de cellules souches, l'utilisation de biothérapies et le développement de traitements antifibrosants. Ces projets thérapeutiques sont en cours d'évaluation et ils pourraient améliorer avantageusement l'arsenal thérapeutique de l'atteinte interstitielle pulmonaire au cours de la sclérodermie, étant donné qu'ils ont démontré une efficacité intéressante dans la fibrose pulmonaire idiopathique.

## **IV. L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE :**

### **4.1 DEFINITION :**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est le volant vasculaire de l'atteinte pulmonaire de la sclérodermie. L'HTAP est définie par l'OMS par l'existence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP) supérieure à 25mmHg au repos ou à 30mmHg à l'effort [175, 176].

On distingue l'HTAP précapillaire, liée à l'élévation des résistances vasculaires pulmonaires de l'hypertension pulmonaire postcapillaire, liée à une dysfonction cardiaque gauche. Le caractère précapillaire est attesté par une pression capillaire pulmonaire (PCP) normale, inférieure ou égale à 12 mmHg.

Le diagnostic formel est posé lors d'un cathétérisme cardiaque droit [177].

De récentes avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques ont permis l'émergence de traitements ciblés de l'HTAP sans apporter toutefois d'amélioration significative du pronostic de l'HTAP-ScS.

L'apparition d'une HTAP au cours de la sclérodermie systémique est une complication dramatique avec un pronostic plus sombre qu'au cours de l'HTAP idiopathique. La survie à 1 an des HTAP associées à la sclérodermie systémique est de l'ordre de 55 % contre 84 % dans les formes idiopathiques [178].

## **4.2 EPIDEMIOLOGIE :**

L'HTAP est une complication grave de la ScS [191] avec une mortalité lourde (médiane de survie : 12 mois après le diagnostic de l'HTAP). Sa prévalence est très variable dans la littérature (de 5 à 35 %) selon les populations étudiées, les méthodes diagnostiques et le critère diagnostique retenu [192].

En France, l'étude ItinérAir ScS a rapporté une prévalence autour de 10 % [192] en concordance avec la plus grande étude publiée en 2003 (12 %) [193]. L'HTAP isolée (sans fibrose significative) survient en moyenne après 10 ans d'évolution [191, 194]. Elle est plus fréquente dans les formes limitées de ScS et tout particulièrement dans les CREST syndromes [191]. En effet, le CREST syndrome, maladie classiquement lente et de bon pronostic, est à risque de progression vers une HTAP dont l'existence modifie radicalement le pronostic [195].

Dans une cohorte de connectivites compliquées d'HTAP suivies au centre Antoine Béclère [194], la ScS et surtout le CREST syndrome arrivent en tête des connectivites se compliquant d'HTAP. Le CREST syndrome représente à lui seul près de 50 % des connectivites compliquées d'HTAP. Ce chiffre passe à 55 % si on y ajoute les ScS diffuses [194].

Globalement, 75 % des HTAP présentent une forme limitée et 25 % une forme diffuse de ScS [192]. 20 % des hypertensions pulmonaires dépistées lors d'une ScS ont une cause autre (thromboembolie, cardiopathie) [192].

Dans notre étude reposant sur la base des données écho-cardiographiques, parmi 13 patients atteints de sclérodermie systémique, l'HTAP n'a été rapportée que chez une malade, témoignant une prévalence de 7.7%, en concordance avec les constatations de la littérature.

### **4.3 PHYSIOPATHOLOGIE ET PATHOGENIE :**

Trois mécanismes sont impliqués dans l'apparition d'une HTAP lors d'une ScS [179] :

**(1) vasoconstriction artérielle ;**

**(2) remodelage de la paroi vasculaire** (hypertrophie de la média, prolifération de cellules musculaires lisses, fibrose intimale, angiogenèse aberrante);

**(3) microthrombose du lit vasculaire.**

Il est admis que les aspects de remodelage vasculaire des artérioles pulmonaires (hypertrophie de la média due à une prolifération des cellules musculaires lisses (CML), fibrose intimale et prolifération endothéliale) qui sont décrits dans l'HTAP idiopathique s'observent également au cours de l'HTAP de la ScS [180,181]. Ces lésions de remodelage peuvent progressivement obstruer la lumière vasculaire et des thromboses artériolaires pulmonaires peuvent survenir et aggraver l'état hémodynamique. Des travaux récents ont en revanche suggéré que l'HTAP des connectivites avait la particularité de comporter des lésions plus fréquentes de maladie veino-occlusive, ce qui pourrait expliquer les formes réfractaires aux vasodilatateurs pulmonaires [182,183]. Les lésions prolifératives avec angiogenèse aberrante, appelées lésions plexiformes, seraient également moins fréquentes au cours des HTAP de la ScS que dans les formes idiopathiques.

Au cours de l'HTAP de la ScS, la paroi des petits vaisseaux artériels et certaines zones périvasculaires peuvent être le siège d'un infiltrat de cellules mononucléées. Il est émis l'hypothèse que l'inflammation participe à la genèse ou à l'entretien des lésions vasculaires par l'intermédiaire de cytokines (interleukine-1 et -6) ou de chémokines (fractalkine, MCP-1).

Les principaux médiateurs impliqués dans la vasoconstriction et les lésions de remodelage vasculaire qui caractérisent l'HTAP sont indiqués sur la [Figure 31](#). Parmi

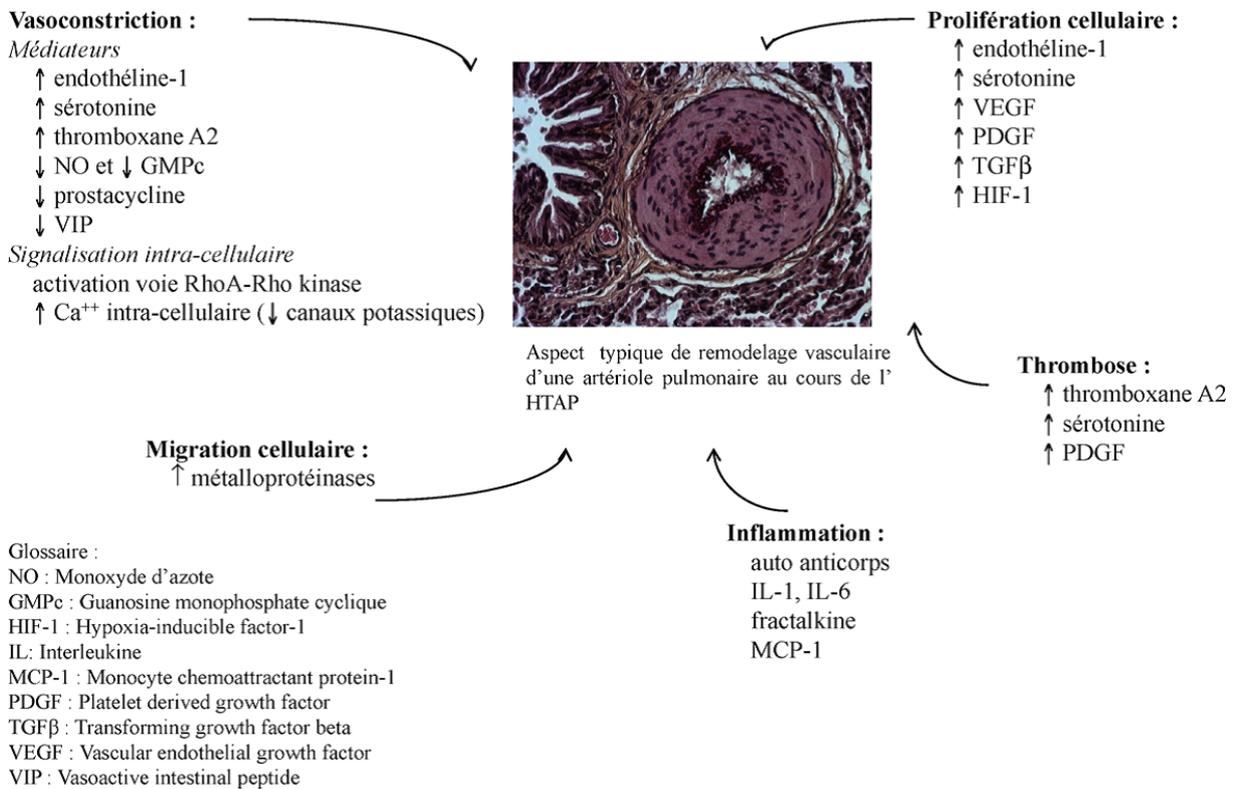
ces médiateurs, l'endothéline-1 (ET-1), qui est un peptide produit essentiellement par les cellules endothéliales, est particulièrement impliquée dans la pathogénie de l'HTAP [184]. En effet, l'ET-1 est non seulement puissamment vasoconstrictrice, mais elle favorise également la survie et stimule la prolifération des cellules endothéliales, des CML et des fibroblastes, lui conférant ainsi un effet profibrosant [180]. Des taux élevés d'ET-1 ont été retrouvés dans le sérum de patients sclérodermiques ayant une HTAP, et ce taux semble corrélé à la sévérité de l'HTAP [185]. De même, la synthèse et l'expression de l'ET-1 sont augmentées au sein des lésions des artérioles pulmonaires qui caractérisent l'HTAP [186]

Au cours de l'HTAP, les récepteurs de l'ET-1 sont surexprimés à la surface des cellules endothéliales et des CML des vaisseaux pulmonaires. Deux types de récepteurs (ETA et ETB) sont en fait individualisés.

Les récepteurs ETA sont localisés à la surface des CML vasculaires et des fibroblastes. La stimulation des récepteurs ETA par l'ET-1 entraîne une vasoconstriction et une prolifération des CML, induisant donc des lésions vasculaires de remodelage.

Les récepteurs ETB sont, eux, situés à la surface des CML, des fibroblastes vasculaires mais également au niveau des cellules endothéliales. La stimulation des récepteurs ETB par l'ET-1 induit en revanche une réponse plus nuancée, du fait de l'activation des récepteurs endothéliaux, qui favorise la libération de médiateurs vasodilatateurs (NO, prostacycline) et du fait de l'augmentation de la clairance de l'ET-1 qui contribue à réduire les taux plasmatiques d'ET-1 [187].

Il existe peu de données sur un éventuel terrain génétique prédisposant les patients sclérodermiques à développer une HTAP. Le rôle de certains autoanticorps, comme les anticorps (AC) anti cellules endothéliales (ACE) ou les AC anti cardiolipides (ACL) a été discuté dans la genèse de l'HTAP de la ScS [188].



**Figure 31** Principaux médiateurs potentiellement impliqués dans la pathogénie de l'hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodermie systémique [189].

#### 4.4 CLASSIFICATION :

Au plan hémodynamique, on classe les HTP selon que le processus responsable de l'élévation de la PAPm est lié ou non à une insuffisance cardiaque gauche, entraînant ou non une élévation de la pression capillaire (estimée par la PAPo) (Tableau 8 et Fig. 32). Ainsi, on distingue les :

- **HTP précapillaires** : définies par une PAPm  $\geq$  25 mmHg et une PAPo  $\leq$  15 mmHg
- **HTP post-capillaires** : définies par une PAPm  $\geq$  25 mmHg et une PAPo  $>$  15 mmHg.

Au plan clinique, la classification des HTP identifie 5 grands groupes (Encadré 1 et Fig. 32) [190] :

HTP du groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'HTP est causée par une élévation des RVP (résistances vasculaires pulmonaires) liées à une atteinte artérielle pulmonaire (remodelage pariétal, vasoconstriction, thrombose in situ). Par définition, l'élévation des RVP  $>$  3 UW est une condition indispensable (mais non suffisante) au diagnostic d'HTAP.

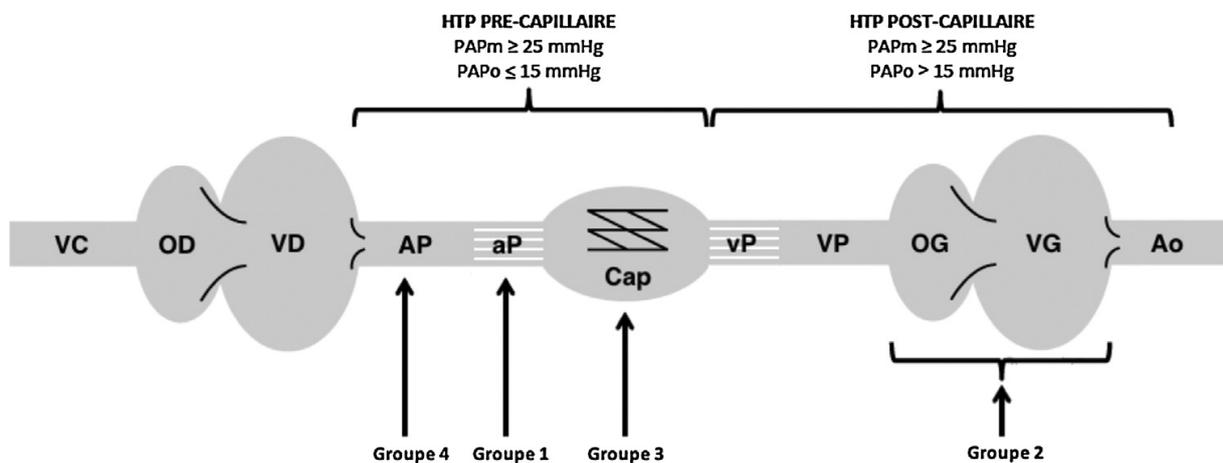
HTP du groupe 1' : maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO). Entité proche de l'HTAP, la MVO fait également intervenir des lésions vasculaires pulmonaires prédominant au niveau veinulaire et capillaire ;

HTP du groupe 2 : HTP dues aux cardiopathies gauches. L'HTP est causée par une élévation de la pression artérielle dans les cavités cardiaques gauches, responsables d'une augmentation passive des pressions d'amont (pression capillaire et artérielle pulmonaire) ;

HTP du groupe 3 : HTP dues aux maladies respiratoires chroniques. L'HTP est causée par les destructions parenchymateuses, l'inflammation et l'hypoxémie chronique liées à la maladie pulmonaire sous-jacente ;

HTP du groupe 4 : HTP thromboembolique chronique. L'HTP est causée par une obstruction chronique des artères pulmonaires au décours d'une embolie pulmonaire parfois passée inaperçue ;

HTP du groupe 5 : HTP multifactorielle ou de mécanismes mal élucidés.



**Figure 32.** Mécanismes physiopathologiques des principaux groupes d'HTP.

HTP : hypertension pulmonaire ;

PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ;

PAPo : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ;

VC : veine cave inférieure ;

OD : oreillette droite ;

VD : ventricule droit ;

AP : artère pulmonaire ;

aP : artériole pulmonaire ;

Cap : capillaire pulmonaire ;

vP : veinule pulmonaire ;

VP : veine pulmonaire ;

OG : oreillette gauche ;

VG : ventricule gauche ;

Ao : aorte.

**Tableau 8 : Classification clinique simplifiée des HTP. [190]**

- **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**
  - HTAP idiopathique
  - HTAP héritable
  - HTAP induite par des médicaments ou toxiques
  - HTAP associée à :
    - Connectivites
    - Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
    - Hypertension portale
    - Cardiopathie congénitale
    - Schistosomiase
- 1j. Maladie veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire**
- 1jj. HTP persistante du nouveau-né**
  - **HTP associée aux cardiopathies gauches**
  - Dysfonction systolique ventriculaire gauche
  - Dysfonction diastolique ventriculaire gauche
    - Valvulopathie
  - Obstacle à l'éjection ou au remplissage du cœur gauche
  - **HTP associée aux maladies respiratoires chroniques**
  - Bronchopneumopathie chronique obstructive
  - Pneumopathie interstitielle diffuse
  - Troubles ventilatoires mixtes
  - Syndrome d'apnée du sommeil
  - Syndrome d'hypoventilation alvéolaire
  - Exposition chronique aux hautes altitudes
  - Anomalies du développement pulmonaire
  - **HTP thromboembolique chronique**
  - **HTP de mécanismes multifactoriels et/ou indéterminés**

#### 4.5 PRESENTATION CLINIQUE :

Le signe d'appel principal de l'HTAP est la dyspnée d'effort qu'il convient d'évaluer précisément sur le plan fonctionnel selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) (Annexe 2). Trop souvent, le diagnostic d'HTAP des patients sclérodermiques est affirmé à un stade tardif, évolué, avec une dyspnée de stade III ou IV de la NYHA [196,197,198]

Cependant, ce signe peut être absent.

La fatigue peut être un signe précoce mais non spécifique, des douleurs thoraciques angineuses, rétrosternales survenant à l'effort par ischémie ventriculaire droite, des hémoptysies, une dysphonie via la compression du nerf récurrent par l'artère pulmonaire dilatée (syndrome de Ortner) sont possibles.

Les lipothymies et les syncopes d'effort constituent des signes de gravité de la maladie.

Les signes auscultatoires (éclat de B2 au foyer pulmonaire, souffle systolique d'insuffisance tricuspидienne fonctionnelle) doivent être recherchés.

Enfin, l'insuffisance cardiaque ventriculaire droite (turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire, hépatalgie d'effort, œdèmes des membres inférieurs, ascite voire anasarque) traduit un stade évolué de l'HTAP.

Toute dyspnée chez un patient atteint d'une sclérodermie et surtout en cas de syndrome CREST doit faire évoquer la possibilité d'une HTAP. Cependant, la latence de l'HTAP et la mauvaise spécificité des signes cliniques rendent son diagnostic difficile et encore souvent tardif.

Dans l'étude réalisée à Rabat [95] la symptomatologie du malade était représentée par une dyspnée stade III, une diminution de l'ampliation thoracique avec

des râles crépitants basithoraciques à l'auscultation, alors que l'examen cardiovasculaire était sans anomalies.

Dans notre étude, la symptomatologie clinique de la patiente était marquée par une dyspnée stade III NYHA, des hépatalgies d'effort, et une toux ramenant parfois des expectorations blanchâtres, avec à l'examen cardiopulmonaire des signes d'insuffisance ventriculaire droite (turgescence des veines jugulaires, reflux hépato jugulaire, et des œdèmes des membres inférieurs) un assourdissement des bruits du cœur avec des râles crépitants basithoraciques, dans notre expérience la pneumopathie interstitielle diffuse associée constitue un facteur confondant pouvant expliquer l'importance de la dyspnée (Stade III NYHA) chez la patiente, d'autre part la présence des signes d'insuffisance ventriculaire droite témoigne que l'HTAP a été diagnostiquée à un stade plus ou moins tardif de la maladie.

## **4.6 EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

### **4.6.1 SIGNES BIOLOGIQUES :**

Il n'existe aucun marqueur sensible ou spécifique de l'HTAP isolée. Les anticorps anticentromères et anti-Scl 70 ne sont pas prédictifs de la présence d'une HTAP.

Concernant la prévalence des auto-anticorps chez les patients présentant une HTAP associée à la sclérodermie, J.P.L. Nunes et al ont décrit une positivité dans anticorps antinucléaires chez 81% des cas, et des anticorps anti centromères chez 45% des cas, tandis que les anticorps anti Scl70 ont été rapportés chez 18% des patients sclérodermiques avec HTAP [199] (tableau 9).

Certaines études ont décrit une corrélation positive entre la présence d'HTAP et l'élévation des anticorps anti-cellules endothéliales ou des anticorps anti cardiolipines [200, 191].

Un sous-groupe de patients présentant des anticorps anti-U3-RNP développe tardivement une HTAP en l'absence d'une fibrose sévère.

Le dosage plasmatique de l'endothéline-1 est plus élevé en cas d'HTAP mais ne permet pas un dépistage biologique [201].

Le dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP) est intéressant pour le diagnostic et le pronostic des patients ayant une dysfonction ventriculaire. L'intérêt du BNP pour le dépistage et le suivi des patients sclérodermiques reste à déterminer. L'étude du profil immunologique de notre patiente a mis en évidence la présence des anticorps antinucléaires (Aspect moucheté) avec une négativité du reste du bilan immunologique notamment les anticorps anti centromères, anti Scl70 (anti-topoisomérase I) et anti DNA natifs. Cette présence des anticorps antinucléaires n'est pas significative ni spécifique, d'ailleurs ils ont été rapportés chez la totalité des patients inclus dans notre étude.

**Tableau 9 : prévalence (en %) des auto-anticorps chez les patients présentant une HTAP associée à la sclérodermie [199].**

Anticorps	Pourcentage de l'HTAP chez les patients présentant les anticorps	Pourcentage des anticorps chez les patients sclérodermiques avec HTAP
- Antinucléaires	18% (352/1969)	81% (170/210)
- Anti centromères	15% (384/ 2572)	45% (261/ 586)
- Anti ARN polymérase III	12% (37/299)	5% (9/177)
- Anti Scl-70	5% (67/1244)	18% (129/735)
- Anti U3 RNP	25% (70/283)	24% (23/96)
- Anti U1 RNP	22% (67/304)	9% (60/663)
- Anti Th/To	33% (63/193)	25% (16/63)
- Anti phospholipides	25% (43/175)	51% (42/83)

#### **4.6.2 ELECTROCARDIOGRAMME :**

L'ECG a une faible sensibilité dans la détection de l'HTAP [202]. Il ne montre que des signes tardifs d'hypertrophie ventriculaire droite : rotation à droite de l'axe du cœur (aspect S1Q3) avec hypertrophie auriculaire et/ou ventriculaire droite et bloc de branche droit.

L'ECG de notre malade a objectivé une déviation axiale gauche, une hypertrophie ventriculaire droite avec bloc de branche gauche, ces signes sont

généralement d'apparition tardive ce qui confirme le retentissement cardiaque de l'HTAP.

#### 4.6.3 IMAGERIE THORACIQUE :

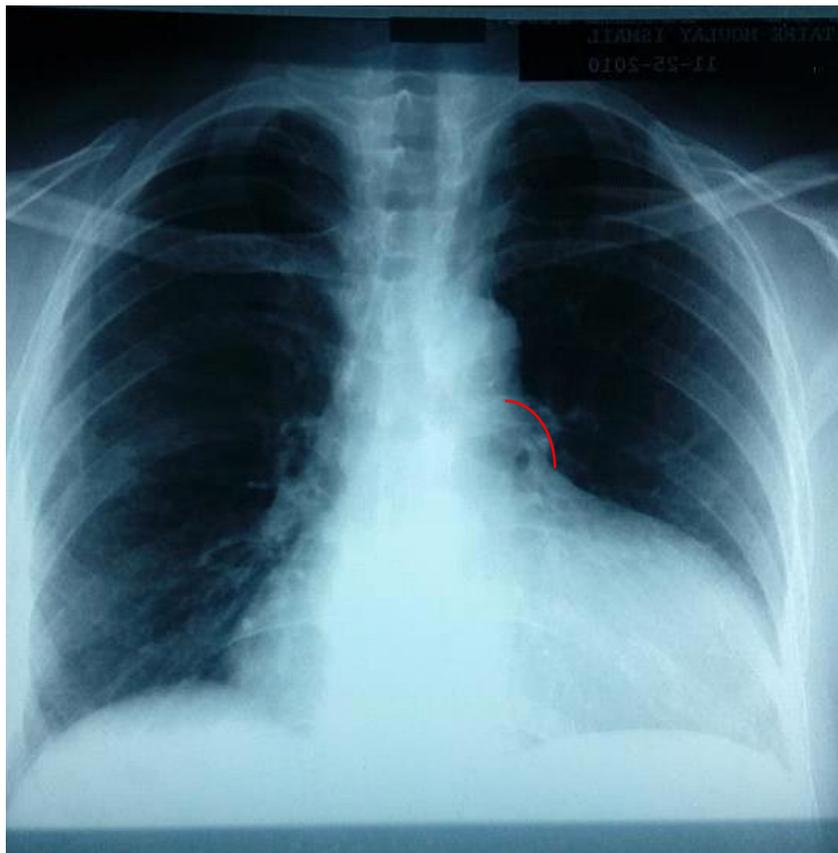
La radiographie thoracique et la TDM thoracique, comme l'ECG, sont peu sensibles. La radiographie est anormale dans 75% des cas lors du diagnostic [191]. Elle peut montrer classiquement une dilatation des artères pulmonaires, une raréfaction vasculaire périphérique, une saillie de l'arc moyen gauche et une hypertrophie du ventricule droit puis de l'oreillette droite.

La TDM élimine une pneumopathie interstitielle et peut montrer des signes indirects d'HTAP

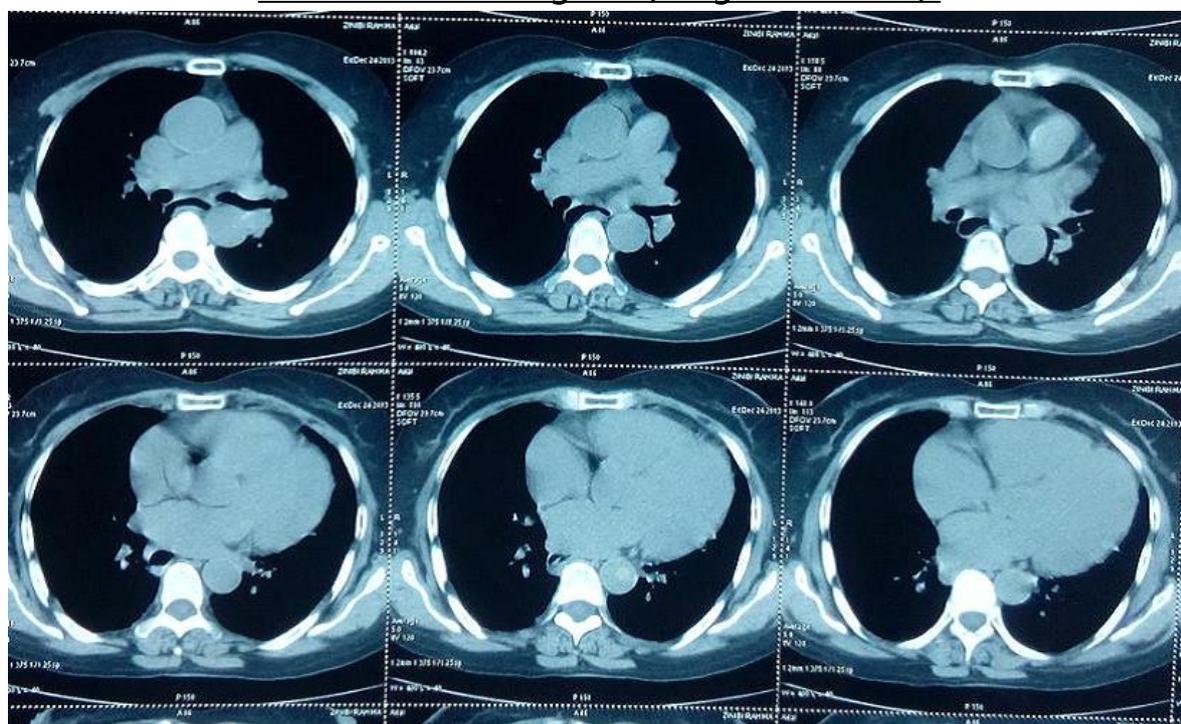
Plus fréquemment, il orientera le diagnostic étiologique en montrant des signes de maladie respiratoire chronique ou de maladie veino occlusive (MVO) (étude en coupes fines), ainsi que des arguments en faveur d'une maladie thromboembolique aiguë ou chronique (après injection de produit de contraste), mais ne confirme en rien le diagnostic.

Dans notre cas la radiographie thoracique a montré un arc moyen gauche convexe en faveur d'une dilatation de l'artère pulmonaire et une cardiomégalie avec index cardiothoracique à 0.7 (Fig 33) la TDM thoracique a objectivé des signes en faveur de la PID « aspect en verre dépoli diffus avec un épaississement septal (lignes de Kerley) au niveau des 2 bases pulmonaires avec une cardiomégalie intéressant toutes les cavités cardiaques (Fig 34).

Ces résultats affirment l'apport faible de la radiographie et la TDM thoracique en matière du diagnostic positif de l'HTAP associée à la sclérodermie. Cependant, elles permettent de mettre en évidence les signes radiologiques de retentissement, et sont indispensables pour rechercher une éventuelle PID associée.



**Fig 33 : Radiographie thoracique montrant un arc moyen gauche convexe (arc rouge) avec une cardiomégalie. (Image du service).**



**Fig 34 : TDM thoracique en fenêtre médiastinale montrant une cardiomégalie intéressant toutes les cavités cardiaques (image du service).**

#### **4.6.4 ECHODOPPLER CARDIAQUE :**

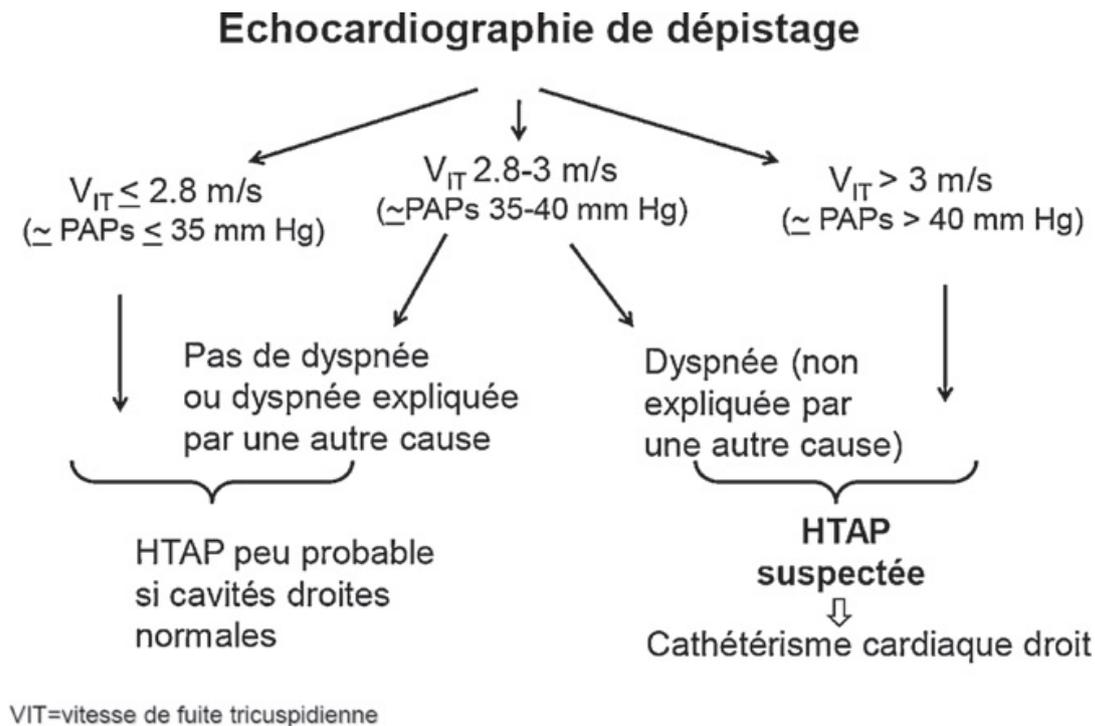
C'est la pierre angulaire et l'examen de choix pour le dépistage de l'HTAP [191, 203]. Après l'exclusion d'une éventuelle dysfonction ventriculaire gauche, il permet d'obtenir une estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) par la mesure de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspидienne (VIT). Une PAPs supérieure à 40mmHg doit faire évoquer une HTAP. Les patients sont également suspects d'HTAP devant une VIT supérieure à 3 m/s ou devant une VIT entre 2,8 et 3 m/s s'ils ont une dyspnée inexplicée (Fig 35) [204].

Cet examen permet également une évaluation du retentissement de l'HTAP (dilatation de l'oreillette et du ventricule droits, cinétique paradoxale du septum interventriculaire, épanchement péricardique).

Selon les dernières recommandations internationales, un échodoppler cardiaque doit être réalisé systématiquement et de façon annuelle chez tout patient atteint de ScS, qu'elle soit limitée ou diffuse, même en l'absence de symptômes évocateurs d'HTAP [205]. Cet examen doit être pratiqué dans de bonnes conditions de repos pour le patient et par un échographiste entraîné.

Dans l'étude menée à Rabat l'échodoppler cardiaque a montré une VIT de 3,7m/s correspondant à une PAPs de 60 mmHg évoquant le diagnostic de l'HTAP [95]. Comme étant décrit dans la littérature l'Echodoppler cardiaque constitue l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP.

Dans notre cas clinique l'Echodoppler a objectivé une élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs à 50mmHg) avec une VIT à 3.4 m/s, évoquant le diagnostic de l'HTAP, en outre elle a mis en évidence une insuffisance tricuspидienne et mitrale grade I.



**Figure 35 : Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique [204].**

#### 4.6.5 EPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES :

On peut suspecter une HTAP lorsque la valeur de la DLCO est inférieure à 50% de la théorique [191] alors que les volumes pulmonaires sont normaux (capacité vitale forcée > 75 %).

Il existe également une relation linéaire entre les valeurs de la DLCO et les valeurs de la PAP chez les patients avec une HTAP [206]. La chute de la DLCO peut précéder de plusieurs années (4,5 en moyenne) le développement de l'HTAP [207]. Bien que sa diminution ne soit pas spécifique d'une HTAP, la DLCO est le meilleur marqueur prédictif de l'HTAP [128]. Sa survenue a été décrite dans une étude chez

uniquement 11% des patients présentant une diminution isolée de la DLCO aux EFR initiales [191].

En l'absence de syndrome interstitiel pulmonaire, une diminution isolée de la DLCO aux EFR doit faire craindre une HTAP et réaliser une échographie cardiaque [206].

En cas de fibrose avec diminution modérée de la CVF, un rapport CVF/DLCO proche de 1,6-1,8 augmente la probabilité d'avoir une HTAP [128].

Dans notre étude la patiente présentait un trouble ventilatoire restrictif léger avec une CPT à 77% et une CVF normale à 95% avec une diminution de la capacité de diffusion pulmonaire de l'oxyde de carbone DLCO à 74%, et un Rapport CVF/DLCO=1.3.

Cette faible diminution de la DLCO et la CVF peut être considérée comme non significative et ne peut en aucun cas être prédictive de la survenue d'une HTAP.

#### **4.6.6 TEST DE MARCHE DE 6 MINUTES [208] :**

Le test de marche de 6 minutes évalue le retentissement et la gravité de l'HTAP. Communément utilisé dans les grandes études cliniques thérapeutiques, la distance de marche est également un marqueur d'efficacité des traitements et prédictif de la survie.

#### **4.6.7 CATHETERISME CARDIAQUE DROIT :**

Le cathétérisme cardiaque reste l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'HTAP (Annexe 3). Il permet la mesure des pressions systolique, diastolique et moyenne au niveau de l'artère pulmonaire (PAPs, PAPd, PAPm), ainsi que la mesure des résistances vasculaires pulmonaires, du débit cardiaque et de l'index cardiaque.

Le diagnostic d'HTAP est affirmé par une mesure de la PAPm ( $\geq 25$  mmHg au repos ) ou ( $\geq 30$  mmHg à l'effort). Cependant il faut garder à l'esprit que les patients ayant des valeurs entre 21 et 25mmHg sont à surveiller de près, ces valeurs pouvant être qualifiées de « borderline ».

La mesure de la pression capillaire pulmonaire bloquée permet de différencier les HTAP postcapillaires liées à une cardiopathie gauche, toujours possible chez les patients sclérodermiques, des HTAP précapillaires par artériopathie pulmonaire primitive.

Le cathétérisme cardiaque droit permet également de faire un test pharmacologique à l'aide d'un vasodilatateur inhalé, le plus souvent le NO. On considère aujourd'hui qu'un patient est répondeur au NO lorsque la pression artérielle pulmonaire moyenne chute de plus de 10 mmHg pour atteindre une valeur  $\leq 40$  mmHg, sans diminution de l'index cardiaque [209]. Seuls les vrais répondeurs au NO peuvent tirer bénéfice d'un traitement par inhibiteur calcique à forte dose. Les vrais répondeurs au NO selon ces nouveaux critères sont très rares au cours de la sclérodermie systémique (environ 1 %), et en tout cas beaucoup plus rares que dans l'HTAP idiopathique [210].

Lorsque le diagnostic d'HTAP a été fait, que le cathétérisme cardiaque droit a confirmé la nature précapillaire, il ne faut pas méconnaître des facteurs aggravants ou surajoutés comme une atteinte du parenchyme pulmonaire (avoir une TDM thoracique récente), une maladie thromboembolique (contrôler la scintigraphie de ventilation-perfusion) [211]. Il est utile enfin de rechercher la prise antérieure d'anorexigène, de faire une sérologie VIH, de contrôler la TSH (thyroestimuline) car certaines HTAP associées à la sclérodermie systémique sont parfois multifactorielles [212].

Concernant notre étude, le cathétérisme cardiaque droit, non disponible dans notre

formation, n'a pas été réalisé à notre patiente et le diagnostic de l'HTAP a été retenu sur des critères échocardiographiques (VIT > 3 m/s, et/ou une PAPs > 40 mmHg). La patiente présentait une pneumopathie interstitielle diffuse, donc la découverte d'une HTAP associée (PAPs à 50 mmHg à l'Echodoppler) constitue un facteur de gravité et de surmortalité. D'autre part la malade à un taux de TSH normal, une sérologie VIH négative et ne rapporte pas la prise d'anorexigènes, l'origine multifactorielle donc est peu probable.

#### **4.7 DEPISTAGE :**

Tout patient sclérodermique doit bénéficier d'un dépistage annuel de l'HTAP par échocardiographie. Cet examen sera également réalisé en cas de suspicion clinique d'HTAP.

La surveillance annuelle par échocardiographie permet de dépister l'HTAP à un stade moins évolué et à un âge plus jeune [213].

On y associe aussi des tests fonctionnels respiratoires, bien que leur place reste à préciser dans le dépistage de l'HTAP de la ScS. Une altération progressive de la DLCO, associée à des volumes pulmonaires normaux ou peu altérés, est assez souvent constatée quelques mois ou années avant l'apparition d'une HTAP précapillaire [207]. Les mesures de double diffusion utilisant le CO et le NO et certains marqueurs biologiques comme le NT-pro-BNP (brain natriuretic peptide) sérique [214] font l'objet d'évaluations qui permettront peut-être d'identifier précocement des patients à risque de développer une HTAP. La mesure en imagerie par résonance magnétique (IRM) du diamètre de l'artère pulmonaire fait également l'objet de travaux [215]. L'échocardiographie reste encore le « gold standard » dans le dépistage de l'HTAP chez les patients sclérodermiques.

L'échographie cardiaque associée à la clinique a permis de valider un algorithme de dépistage de l'HTAP associée à la sclérodermie systémique (figure 36) [204]. Cet algorithme, fondé sur la vitesse de fuite tricuspидienne (qui permet le calcul du gradient entre l'oreillette droite et le ventricule droit pour la formule de Bernoulli) permet d'identifier les patients suspects d'HTAP pour les conduire au cathétérisme cardiaque droit. Il ressort de cette étude que tout patient atteint de sclérodermie systémique sans atteinte pulmonaire significative ayant une fuite tricuspидienne  $> 3$  m/s ou une fuite tricuspидienne entre 2,8 et 3 m/s avec une dyspnée inexplicée est suspect d'HTAP et doit avoir un cathétérisme cardiaque droit de confirmation. L'échographie cardiaque permet également d'étudier la morphologie et la fonction diastolique et systolique des ventricules, ce qui est utile au suivi et peut permettre d'anticiper le caractère postcapillaire de l'HTAP.

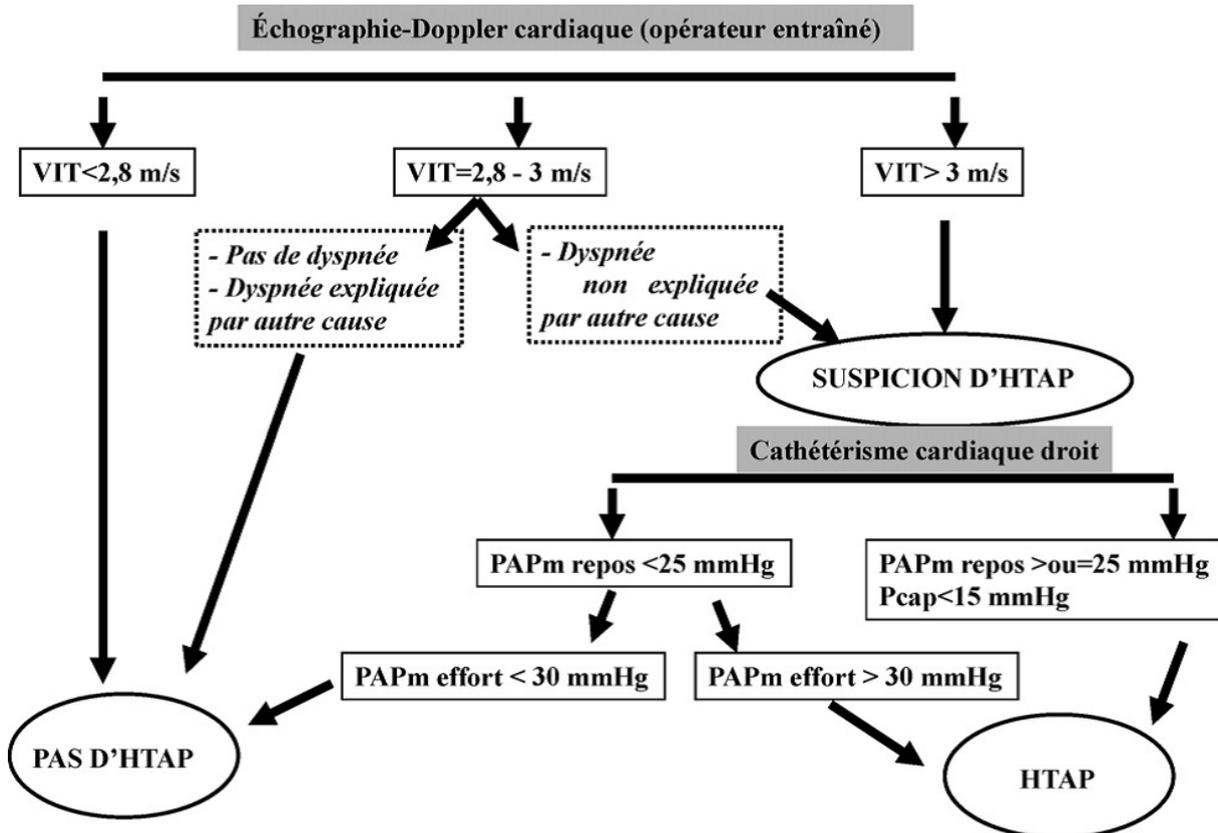


Figure 36 : Proposition d’algorithme de dépistage annuel de l’hypertension artérielle pulmonaire isolée de la sclérodermie systémique, selon Hachulla et al. [204].

#### 4.8 EVOLUTION ET PRONOSTIC :

L’apparition d’une HTAP constitue un tournant évolutif [216]. Il s’agit de la première cause de décès des formes limitées de SsS. Le risque de survenue serait notamment lié à l’âge de début de la maladie.

Il existerait un risque 2 fois plus grand chez les patients développant une SsS au-delà de l’âge de 60 ans [217].

La première cause de mortalité dans la ScS est actuellement l’atteinte pulmonaire, par pneumopathie interstitielle fibrosante et/ou par HTAP [218].

La survie moyenne après diagnostic de l'HTAP est de 12 mois [191, 200]. La survie à 2 et 5 ans en l'absence d'HTAP est de 88 et 80%. En cas d'HTAP, la survie à 2 ans n'était plus que de 40% et elle peut s'effondrer à 7% à 5 ans [200]. Dans une étude anglaise étudiant 89 patients sclérodermiques ayant développé une HTAP entre 1998 et 2002, les taux de survie étaient de 81, 63 et de 56 % à un, deux et trois ans, respectivement [219].

Grâce aux progrès thérapeutiques des dix dernières années, la survie dépasse désormais 70 % à deux ans [220,221,222].

Le pronostic de l'HTAP liée à la ScS reste néanmoins redoutable et bien moins bon que celui de l'HTAP idiopathique. Ainsi, la survie des patients sclérodermiques avec HTAP est actuellement comparable à celle des patients au stade métastatique des néoplasies colorectales ou mammaires.

#### **4.9 SUIVI :**

Les recommandations ESC/ERS 2015 ont fourni pour la première fois un tableau d'évaluation du risque (tableau 10), dans lequel sont listés les facteurs pronostiques déterminants : signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, progression des symptômes, existence ou non de syncope, classe fonctionnelle de dyspnée, distance parcourue au TM6, tolérance à l'exercice lors de l'épreuve d'effort, taux circulants de BNP/NT-proBNP, imagerie (ETT, IRM cardiaque) et caractéristiques hémodynamiques [223]. Ces facteurs sont très utiles pour guider la décision thérapeutique. Il faut néanmoins garder à l'esprit que la plupart d'entre eux a été validé chez les patients avec HTAP idiopathique, et les niveaux proposés pourraient ne pas être applicables aux patients avec HTAP compliquant une sclérodermie. De plus, les patients sclérodermiques peuvent présenter plusieurs causes intriquées d'HTAP (simultanément ou successivement), rendant complexe l'évaluation du patient par des outils standardisés [224,225].

#### **4.10 ASSOCIATION D'UNE PNEUMOPATHIE INFILTRATIVE DIFFUSE ET D'UNE HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE :**

L'HTAP se développe typiquement après 10 à 15 ans d'évolution d'une ScS, le plus souvent dans sa forme limitée. Parallèlement, la PID est une complication plus fréquente des ScS diffuses. Il est toutefois important de noter que l'HTAP peut se développer à n'importe quel stade évolutif de la ScS en association ou non à une PID [226]. L'association de ces 2 complications constitue un facteur de surmortalité dans la population ayant une ScS, avec une survie à 3 ans qui se situe entre 21 et 39 % [227, 228]. Une étude récente a confirmé l'absence de bénéfice des traitements de l'HTAP dans cette situation, suggérant la nécessité d'orienter rapidement ces patients vers des centres de transplantation pulmonaire lorsque cette procédure est envisageable [227].

**Tableau. 10.** Évaluation du risque dans l'HTAP (adapté de Galiè et al., 2015).[223]

Risque de décès à 1 an	Risque faible <5%	Risque intermédiaire 5-10%	Risque élevé >10%
Signes cliniques d'IVD	Non	Non	Oui
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Répétées
CF NYHA	I-II	III	IV
Distance au TM6	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Épreuve d'effort	Pic VO <sub>2</sub> > 15 ml/mn/kg (> 65 % prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> < 36	Pic VO <sub>2</sub> 11-15 ml/mn/kg (35-65 % prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> 36-44,9	Pic VO <sub>2</sub> < 11 ml/mn/kg (< 35 % prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
BNP/ NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Echographie ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm <sup>2</sup> Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm <sup>2</sup> Pas d'épanchement péricardique ou épanchement péricardique minime	Surface OD > 26 cm <sup>2</sup> Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/mn/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60 %

IVD : insuffisance ventriculaire droite, CF : classe fonctionnelle de dyspnée

## **4.11 TRAITEMENT :**

La prise en charge thérapeutique de l'HTAP de la ScS est complexe et nécessite un suivi multidisciplinaire.

Cette prise en charge comporte des mesures générales, notamment d'éducation du patient, et des mesures thérapeutiques spécifiques faisant appel aux traitements vasodilatateurs pulmonaires qui favorisent la dilatation des petites artères pulmonaires et qui tentent de bloquer les lésions de remodelage de ces vaisseaux. Ces traitements sont ciblés sur les trois principales voies métaboliques impliquées dans l'HTAP et 3 familles de traitement sont donc disponibles : les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline 1 (exemple : bosentan), les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 qui jouent sur la voie du NO (exemple : sildénafil, tadalafil) et les analogues de la prostacycline (exemple : époprosténol). Quels que soient les traitements utilisés, les résultats des essais thérapeutiques sont moins bons dans l'HTAP liée à la ScS que dans l'HTAP idiopathique [229,230,231].

### **4.11.1. MESURES GENERALES [232]**

Les mesures générales sont toujours indiquées :

- éviter tout effort entraînant un essoufflement important en prenant soin de ne pas trop sédentariser les patients qui ont une bonne tolérance à l'effort ; on recommande en général d'effectuer des efforts adaptés à la tolérance propre du patient ;
- éviter les bains chauds sauna ou hammam (la vasodilatation cutanée induite risque de faire chuter le débit cardiaque) ;
- éviter les séjours en altitude au-delà de 800 m et les voyages en avions non pressurisés ;

- contre-indiquer une grossesse, et veiller à l'utilisation d'une contraception efficace notamment par progestatif pur ou minidosé. Les oestroprogestatifs sont déconseillés car ils peuvent favoriser la présence de microthrombi ;
- vacciner les patients contre le pneumocoque, la grippe et Haemophilus influenzae ;
- bien sûr, déconseiller le tabagisme, ainsi que la prise d'anorexigènes ou d'amphétamines.

#### **4.11.2. TRAITEMENT CONVENTIONNEL :**

L'anticoagulation est proposée de manière systématique, car elle améliore la survie des patients ayant une HTAP idiopathique.

Les recommandations ESC/ERS 2015 soulignent que l'anticoagulation peut être considérée en cas d'HTAP idiopathique, d'HTAP héritable et d'HTAP associée à l'utilisation des anorexigènes. Pour l'HTAP des connectivites notamment de la sclérodermie, l'anticoagulation est à discuter au cas par cas et en présence d'une prédisposition aux thromboses.

En l'absence de contre-indication, l'anticoagulation est utilisée en cas de traitement au long cours par prostacycline intraveineuse (en raison de la présence du cathéter central) et chez les patients sclérodermiques avec HTAP sévère et peu de risque hémorragique (ulcérations œsophagiennes, télangiectasies digestives) [223,233].

Il n'y a aucune étude au cours de la sclérodermie systémique, mais par analogie, celle-ci est vraisemblablement bénéfique en dehors des contre-indications classiques en particulier les saignements digestifs. L'INR (International Normalized Ratio) conseillé est entre 1,5 et 2.

L'oxygénothérapie est toujours nécessaire lorsque l'hypoxémie est  $< 60$  mmHg au repos ou en cas de désaturation à l'effort. La saturation en oxygène doit en toutes circonstances rester  $> 90$  %. Toute hypoxie sévère doit amener à rechercher un mécanisme thrombotique ou thromboembolique associé (d'autant plus s'il existe une aggravation récente de l'HTAP) et également un shunt droit/gauche, par exemple un foramen ovale.

L'effet hémodynamique de l'oxygénothérapie est mineur, mais elle améliore l'exercice chez certains patients.

Les inhibiteurs calciques sont employés dans les HTAP depuis plus de 10 ans suite à la publication de Rich et al. [234]. Les doses employées sont en général importantes, elles varient de 90 à 180 mg/j pour la nifédipine et de 360 à 720 mg/j pour le diltiazem.

Leur utilisation dans cette indication ne s'envisage néanmoins que dans les très rares cas où il existe un test de vasoréactivité positif au NO lors du cathétérisme cardiaque [235], Dans une étude de 663 patients avec HTAP dont 168 avec connectivite, Montani et al ont décrit que 10 % des patients avaient un test de réactivité positif [236]. Parmi ceux-ci, un patient seulement avait une réponse au long terme avec les inhibiteurs calciques (soit  $< 1$  % de la population totale). Ainsi, il n'est pas recommandé d'introduire un inhibiteur calcique pour traiter l'HTAP des connectivites. Les inhibiteurs calciques déjà en place pour le traitement du phénomène de Raynaud peuvent être maintenus s'ils sont bien tolérés [223].

L'intérêt des digitaliques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion est débattu, voire nul. Les digitaliques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les décompensations cardiaques droites.

La règle actuelle est de les éviter en raison des risques, majorés par l'hypoxie. Ils peuvent cependant être utiles en cas de fibrillation atriale à condition de ne pas ralentir trop la fréquence cardiaque, la bradycardie risquant d'aggraver la symptomatologie.

Les  $\beta$ -bloquants sont interdits [237].

#### **4.11.3. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX SPECIFIQUES :**

##### **a- Antagonistes de récepteurs de l'endothéline :**

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline administrés par voie orale ont été évalués et sont maintenant commercialisés dans l'HTAP.

Le bosentan est un inhibiteur non sélectif des récepteurs A et B de l'ET-1, indiqué dans l'HTAP idiopathique et associée à la ScS, de classe III, et plus récemment de classe II de la NYHA. Il s'administre par voie orale, en deux prises de 125 mg/j, à demi-dose pendant les quatre premières semaines.

Dans une large étude randomisée contre placebo incluant 213 patients dont 47 HTAP associées à la ScS, ce traitement a démontré son efficacité sur l'hémodynamique, sur la dyspnée et sur le T6M avec un gain moyen de 44m [238]. Deux études récentes ont montré que le bosentan contribuait à améliorer la survie des patients avec HTAP associée à la ScS [239,240]. Les taux de survie sont ainsi de 86 % à un an et 73 % à deux ans sous bosentan contre 45 et 35 % chez des patients issus d'une série contrôle historique dans l'étude de Denton et al. [239]. Le bosentan induit une cytolyse hépatique dans 10 % des cas environ et cet effet secondaire semble plus fréquemment observé au cours des connectivites qu'au cours des formes idiopathiques d'HTAP [241].

D'autres molécules antagonistes des récepteurs de l'endothéline, comme l'ambrisentan et le macitentan, ont également été démontrées efficaces dans l'HTAP. L'ambrisentan est un inhibiteur des récepteurs de l'ET-1 spécifique du récepteur ETRa. Ce traitement s'administre à la posologie de 5 mg/j par voie orale et est bien toléré.

Pour le macitentan, (qui est un inhibiteur tissulaire des récepteurs de l'ET-1 avec des propriétés de liaison aux récepteurs durables), une étude a pu démontrer pour la première fois une réduction significative de la mortalité.[242] Le sodium sitaxentan est un inhibiteur sélectif des récepteurs de type A de l'ET-1 Il a reçu l'AMM pour le traitement de l'HTAP en 2009 [243], mais a été retiré du marché après deux cas de décès par insuffisance hépatique sévère en 2011[244].

**b- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) :**

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 limitent la dégradation du guanosine monophosphate cyclique intracellulaire cGMP et favorisent ainsi la vasodilatation artériolaire pulmonaire par augmentation du NO.

Le sildénafil, à la dose de 20 mg x 3/jour, et le tadalafil, sont des inhibiteurs de la PDE-5 qui réduisent le catabolisme du cGMP.

Deux essais avec le sildénafil pour l'un et le tadalafil pour l'autre (inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) ont montré une amélioration significative de la distance parcourue au TM6 chez des patients avec HTAP.

Le sildénafil est indiqué dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle III. L'étude princeps de Galié et al., qui a inclus 278 patients dont 38 sclérodermiques, a montré un effet positif du sildénafil sur l'hémodynamique, sur la dyspnée ainsi que sur le T6M à 12 semaines (+ 45m en moyenne) [245]. Cet effet semble également être observé dans le sous-groupe des HTAP liées aux connectivites [246].

Le riociguat, ayant récemment été démontré efficace dans le traitement de l'HTAP, est une molécule activatrice de la guanylate cyclase soluble, augmentant la synthèse du cGMP, et permettant ainsi une vasodilatation indépendamment du taux circulant de NO.

Dans une étude récente de phase III, le riociguat à la dose de 2,5 mg par jour permet une amélioration de 30 m au test de marche de six minutes avec, chez les patients porteurs d'une HTAP, un effet conservé dans le sous-groupe des HTAP liées aux connectivites qui constituent environ 25 % de la population de l'étude (la proportion des ScS n'est pas rapportée) [247].

Il est à noter qu'un essai combinant le sildénafil et le riociguat a dû être interrompu en raison de la survenue d'effets secondaires graves. Ainsi, l'utilisation concomitante de riociguat et de sildénafil est contre-indiquée [248].

#### **c- Analogues de la prostacycline et agoniste du récepteur de la prostacycline :**

Les analogues injectables de la prostacycline constituent les premiers médicaments utilisés dans l'HTAP. Un essai mené dans les années 1990 avec l'époprosténol par voie intraveineuse comparé au traitement conventionnel sur 12 semaines permettait d'atteindre l'objectif primaire (TM6). Par ailleurs, 8 patients décédaient dans le groupe conventionnel contre aucun dans le groupe époprosténol. Cependant, le mode d'administration intraveineux sur +cathéter central tunnelisé et les contraintes associées (risque infectieux, thrombotique, limitation de la qualité de vie liée aux changements de cathéter et de pompe) font limiter le choix en première ligne de l'époprosténol intraveineuse aux patients les plus sévères, au profit des médicaments administrables par voie sous-cutanée (tréprostinil), nébulisée (iloprost) ou orale.

L'iloprost et le tréprostinil sont deux analogues de la prostacycline pouvant être proposés aux patients souffrant d'HTAP.

L'iloprost par voie inhalée est indiqué dans le traitement de l'HTAP idiopathique et familiale avec dyspnée de classe III. Son efficacité a été démontrée dans l'étude princeps de 203 cas d'HTAP, dont 35 étaient associés à une ScS [249]. Le gain médian au T6M était de 36 m. Il est utilisé par certaines équipes au cours de la ScS, mais son utilisation reste contraignante (six à neuf aérosols quotidiens).

Le tréprostnil est un autre analogue de la prostacycline indiqué dans l'HTAP idiopathique en classe fonctionnelle III. L'étude de Oudiz et al concernait 90 patients avec HTAP avec connectivite dont 45 cas de ScS. Par rapport au groupe placebo, les patients sous tréprostnil SC avaient une amélioration hémodynamique, de la dyspnée et un gain médian de 25m dose-dépendant au niveau du T6M [250]. L'inconvénient principal du tréprostnil SC est une douleur au point d'injection, source d'arrêt de traitement [250].

Le sélexipag est un nouvel agoniste du récepteur de la prostacycline, administré par voie orale dont l'efficacité a été testée chez 1156 patients dont 29 % de connectivites[248].

Les résultats obtenus très récemment avec le sélexipag, traitement oral, dans une étude de phase III présentée au congrès américain de cardiologie, ayant inclus plus de 1100 patients sont très encourageants, ce traitement s'accompagnant d'une réduction de 40 % de la morbi-mortalité comparativement à un placebo dans une étude prospective randomisée [251].

#### **4.11.4. ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES :**

Les traitements spécifiques peuvent avoir des effets synergiques en combinaison. D'ailleurs, les recommandations internationales sur la prise en charge de l'HTAP insistent sur la définition d'objectifs thérapeutiques ambitieux et l'association des différentes classes de molécules.

Les recommandations ESC/ERS 2015 présentent différentes stratégies possibles face à un patient naïf de traitement. Chez un patient naïf, il est possible d'initier une monothérapie ou une bithérapie par voie orale chez les patients à risque faible ou intermédiaire, ou un traitement combiné double ou triple incluant une prostaglandine parentérale chez les patients à haut risque.

La bithérapie par voie orale peut être mise en place « d'emblée » (deux médicaments de classe différentes sont associés dès l'initiation du traitement) ou peut être « séquentielle » (un médicament d'une classe différente est ajouté à un premier médicament si les objectifs thérapeutiques à 3 mois ne sont pas atteints) [223,252].

Le sildénafil a apporté un bénéfice en add-on therapy chez cinq patients ayant une HTAP associée à une connectivite, évolutive sous iloprost seul [253]. L'association bosentan + prostanoides serait synergique, y compris chez les patients sclérodermiques [254,255,256].

Un essai randomisé a démontré la supériorité de l'association bosentan + iloprost contre bosentan + placebo, mais le nombre de patients avec connectivite n'y est pas précisé [257].

L'association sildénafil + bosentan est peu étudiée. Une étude a montré qu'en cas d'aggravation sous bosentan seul, l'addition de sildénafil permettait d'améliorer la classe NYHA et le T6M chez les patients ayant une HTAP idiopathique, mais pas chez les patients sclérodermiques.

#### **4.11.5. PLACE DE L'IMMUNOSUPPRESSION [258] :**

Contrairement à l'HTAP associée au lupus érythémateux systémique, le cyclophosphamide et les corticoïdes n'apportent pas de bénéfice dans l'HTAP associée à la sclérodermie systémique.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de place aux immunosuppresseurs dans l'HTAP-ScS. Cependant, les résultats récents montrant une meilleure survie des patients ayant une HTAP des connectivites avec anticorps anti-U1RNP (y compris ScS) suggère que la place des immunosuppresseurs reste toujours en perspective. Le rituximab est actuellement évalué dans un essai de phase 2 aux États-Unis incluant exclusivement des patients avec HTAP-ScS [248].

#### **4.11.6. TRAITEMENT CHIRURGICAL :**

L'Atrioseptostomie (septostomie atriale) est une alternative thérapeutique qui peut être utile au cours des HTAP sévères, en particulier chez les patients sur liste de transplantation pulmonaire et dont l'état de santé continue de se dégrader malgré un traitement médical maximal.

La transplantation mono, bipulmonaire ou cardiopulmonaire constitue l'alternative thérapeutique ultime chez les patients atteints d'HTAP-ScS. La transplantation doit être considérée en cas de dyspnée de stade IV qui ne répond pas au traitement médical (conventionnel et spécifique).

Il est notable que les patients sclérodermiques atteints d'HTAP ont un pronostic post-transplantation identique à celui des autres patients [259].

Seuls les patients ayant peu de manifestations extra pulmonaires, s'ils ont moins de 60 ans, peuvent être des candidats potentiels à la greffe. (Annexe 4)

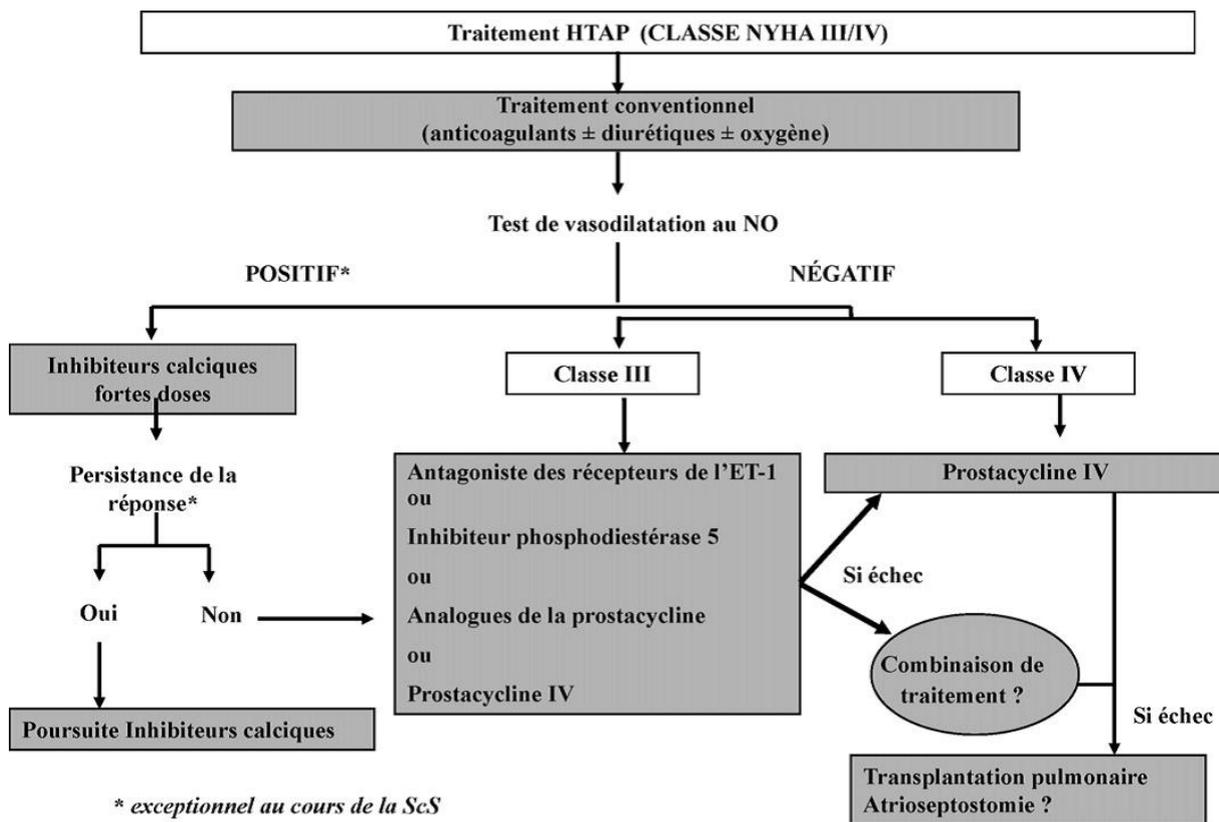
#### **4.11.7. AUTRES TRAITEMENTS :**

Des espoirs apparaissent avec l'imatinib mésylate, inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur la voie du Platelet derived growth factor (PDGF), qui fait l'objet d'études cliniques.

L'imatinib a été rapporté comme pouvant améliorer le traitement de l'HTAP d'un patient ayant une forme réfractaire à une trithérapie [260]. Bien que le résultat de l'étude de phase III soit positif sur le critère principal dans l'HTAP, l'imatinib n'obtiendra pas d'AMM, compte tenu de la mauvaise tolérance de ce traitement et de la disponibilité d'autres molécules mieux tolérées dans cette indication. L'étude de phase III incluait 202 patients dont 59 atteints de connectivites. L'analyse dans le sous-groupe des connectivites retrouvait une diminution significative des résistances vasculaires pulmonaires chez les patients traités par imatinib [261, 262].

L'autogreffe de cellules souches de précurseurs endothéliaux va également être évaluée.

Les inhibiteurs de la voie RhoA–Rock comme le fasudil pourraient à l'avenir représenter une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de l'HTAP. En effet, la voie de signalisation de la petite protéine G RhoA et de son effecteur principal Rhokinase (Rock) est très impliquée dans l'augmentation du tonus musculaire artériel pulmonaire et la prolifération des CML vasculaires [263].



**Figure 37 :** Algorithme concernant le traitement de l’hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodermie systémique (classe III ou IV de la New York Heart Association), d’après Galie, et al. [265].

Dans le cadre de notre étude, la stratégie thérapeutique adoptée repose sur la mise en place d’un traitement conventionnel à base d’aspirine, captopril et Naftidrofuryl associé aux mesures générales toujours indiquées. L’évolution a été marquée par une amélioration subjective des manifestations respiratoires, avec une persistance du syndrome restrictif aux EFR en parallèle avec une aggravation de la DLCO (de 10%) et une TDM thoracique concluant à l’absence de lésion pleuropulmonaire d’allure évolutive.

Le suivi échocardiographique a objectivé une amélioration significative des chiffres de la pression artérielle pulmonaire systolique avec mise en évidence d’un aspect en faveur d’une cardiomyopathie dilatée associée à une altération de la fonction systolique du VG.

Au cours de l'HTAP associée à la sclérodermie l'anticoagulation est à discuter au cas par cas, elle est généralement utilisée en cas du traitement au long cours par prostacycline intraveineuse ainsi que chez les patients sclérodermiques avec HTAP sévère et peu de risque hémorragique.

Concernant les autres traitements conventionnels notamment les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, leur intérêt dans la prise en charge de l'HTAP de la sclérodermie est toujours débattu, les inhibiteurs calciques sont généralement employés dans le traitement du phénomène du Raynaud, en effet ils peuvent être maintenus s'il sont bien tolérés.

Une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques de l'HTAP a permis le développement de traitements spécifiques qui agissent sur les différentes voies connues du remodelage vasculaire l'utilisation de ces traitements spécifiques, semble avoir un effet bénéfique non négligeable, sur le plan hémodynamique, clinique mais aussi pronostique, avec amélioration de la survie des patients, cependant quelques effets indésirables notamment hépatiques peuvent être rencontrés, nécessitant un contrôle régulier du bilan hépatique durant toute la durée du traitement.

Les traitements spécifiques n'ont pas pu être employés chez notre patiente. Selon les constatations de la littérature, l'association de la PID-HTAP constitue un facteur de surmortalité dans la population ayant une sclérodermie, avec une survie à 3 ans qui se situe entre 21 et 39 % [227, 228], d'autre part les traitements de l'HTAP n'ont pas prouvé leur efficacité dans cette situation.

Dans notre travail cette association (PID-HTAP) semble être moins grave avec une survie beaucoup plus élevée, cependant l'analyse d'un seul cas ne nous permet pas de nous prononcer vis-à-vis de l'efficacité du traitement ou du pronostic des patients dans cette situation.

## **V. AUTRES ATTEINTES PULMONAIRES :**

L'HTAP et la PID sont à l'origine d'une dyspnée d'apparition progressive. Une dyspnée s'installant ou s'aggravant rapidement doit faire rechercher une complication surajoutée. De même, une dyspnée disproportionnée à l'HTAP ou à l'infiltration pulmonaire doit faire rechercher une complication surajoutée.

### **5.1 Pneumopathie infectieuse [266] :**

L'apparition de signes respiratoires tels qu'une toux ou une dyspnée dans un contexte fébrile fait suspecter une pneumopathie infectieuse. Une modification récente à l'auscultation pulmonaire, qu'elle soit diffuse ou en foyer, doit être un signe d'alarme. Une radiographie thoracique est alors réalisée, éventuellement complétée par une TDM-HR thoracique si l'image radiologique est atypique ou chez un patient présentant une PID gênant l'interprétation de la radiographie standard.

Chez ces patients ainsi que chez ceux ayant un traitement immunosuppresseur, le risque est également la survenue d'une pneumopathie à germe opportuniste (pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*, aspergillose, tuberculose, etc.) ainsi que chez les sujets ayant une lymphopénie CD4+ inférieure à 200/mm<sup>3</sup>. La TDM-HR thoracique permet alors d'orienter le diagnostic, l'aspect pouvant varier en fonction du type de germe en cause, et de guider le LBA. Les pneumopathies d'aspiration sont, quant à elles, favorisées par la survenue de troubles de la déglutition, le plus souvent dans le cadre d'une myopathie associée. Ce sont des pneumopathies récidivantes, survenant le plus souvent dans le territoire lobaire inférieur droit et dont le pronostic peut être sévère.

## **5.2 Embolie pulmonaire [266] :**

L'embolie pulmonaire doit être évoquée et recherchée en cas de dyspnée d'aggravation brutale éventuellement associée à une douleur basithoracique en « coup de poignard » et/ou une hémoptysie.

Cependant, le tableau clinique peut être trompeur et il ne faut pas hésiter à rechercher une embolie pulmonaire en cas d'aggravation de la dyspnée inexplicée, en particulier lorsque la DLCO est abaissée en l'absence d'explication claire (absence de PID sur la TDM-HR thoracique et absence d'HTAP dépistée par l'échographie cardiaque).

## **5.3 Pneumothorax [266] :**

Au cours des PID de la ScS, un pneumothorax peut survenir, conséquence de bulles d'emphysème sous-pleurales s'inscrivant dans le contexte d'un syndrome emphysème-fibrose [267], entraînant une douleur thoracique unilatérale brutale associée à une majoration de la dyspnée. L'examen physique est le plus souvent peu contributif dans les formes partielles, et c'est la radiographie thoracique et/ou la TDM-HR thoracique qui permettent de poser le diagnostic. Le pronostic de ces pneumothorax compliquant le syndrome emphysème-fibrose est réservé.

#### **5.4 Pleurésie [266] :**

Une pleurésie peut se constituer, responsable d'une dyspnée plus progressive, accompagnée d'une douleur basithoracique et d'une toux sèche. L'examen pulmonaire retrouve une matité déclive, une diminution des vibrations vocales et du murmure vésiculaire, et parfois un frottement pleural. Parmi les étiologies, on trouve le plus souvent une insuffisance ventriculaire gauche, quelquefois une infection à pyogène dans le contexte d'une pleuropneumopathie. Un épanchement pleural abondant et/ou fébrile doit être ponctionné.

#### **5.5 Pneumopathie médicamenteuse [266] :**

Une origine médicamenteuse est évoquée en présence d'une PID, en particulier si celle-ci ne prédomine pas aux bases. Parmi les médicaments pourvoyeurs de pneumopathie interstitielle, la cordarone arrive en tête, loin devant le méthotrexate qui n'a jusqu'à présent pas été rapporté comme responsable de PID chez les patients sclérodermiques.

#### **5.6 Pneumoconioses [266] :**

Le syndrome d'Erasmus associe une silicose et une ScS. Une exposition professionnelle sous forme d'une inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline est recherchée à l'interrogatoire chez un patient ayant une ScS. Il s'agit aujourd'hui tout autant de prothésistes dentaires que de mineurs de fond. La survenue d'une ScS chez un patient exposé à la silice, même en l'absence de silicose, pour peu que des particules de silice soient détectées dans le LBA, doit faire l'objet d'une déclaration de maladie professionnelle.

### **5.7 Cancer bronchique [266] :**

Au cours de la ScS, il a été rapporté une augmentation significative de l'incidence des cancers, particulièrement des cancers bronchiques [268]. Trois analyses récentes rapportent un risque trois à quatre fois supérieur de développer un cancer bronchopulmonaire chez les patients sclérodermiques comparativement à la population générale [269–271]. Ces cancers bronchiques surviennent en particulier chez les patients présentant une fibrose pulmonaire.

Par ailleurs, de façon récente, une association de ScS diffuses débutantes avec anticorps anti-acide ribonucléique (ARN) polymérase III et de néoplasies de découverte concomitante a été décrite. Dans une cohorte rétrospective, les cancers bronchiques représentaient 10,4 % de l'ensemble de ces néoplasies synchrones [272]. Dans une autre étude, sur 16 cancers synchrones à une ScS avec anticorps anti-ARN polymérase III, deux étaient des cancers bronchiques [273]. Le diagnostic doit être évoqué devant la mise en évidence d'un nodule pulmonaire sur une TDM-HR thoracique et/ou une altération de l'état général. Le risque de survenue d'un cancer bronchique sur fibrose justifie la réalisation d'une TDM-HR tous les deux à quatre ans chez les patients ayant une PID associée à une ScS.

### **5.8 Atteinte des muscles respiratoires :**

L'atteinte des muscles squelettiques dans la sclérodermie est possible et peut conduire à une faiblesse globale [274]. En effet, un dysfonctionnement des muscles respiratoires avec hypercapnie ultérieure a été rapporté [275].

**Tableau 11 : Manifestations pulmonaires autres que la PID et l'HTAP lors d'une sclérodermie systémique [191, 276].**

<b>Pneumopathie infectieuse aiguë ou chronique</b>	A évoquer systématiquement, Facteur favorisant : immunosuppresseurs
<b>Pneumopathie iatrogène</b>	D-pénicillamine (bronchiolite oblitérante, syndrome de Goodpasture)
<b>Cancer bronchopulmonaire</b>	Bronchioloalvéolaire Adénocarcinome Carcinome épidermoïde
<b>Pneumopathie d'inhalation</b>	Dysfonction œsophagienne
<b>Atteinte pleurale</b>	Epaississement pleural Insuffisance cardiaque Insuffisance rénale Epanchement néoplasique
<b>Atteinte des muscles ventilatoires</b>	Fibrose des muscles respiratoires Sclérose cutanée diffuse Paralysie diaphragmatique
<b>Hémorragies alvéolaires</b>	Survenues lors de crises vasculo-rénales D-Pénicillamine (syndrome de Goodpasture [277]) Association à des p-ANCA
<b>Syndrome d'Erasmus</b>	Exposition professionnelle à la silice (mines)

Du fait de leur caractère rare, aucune de ces manifestations n'a été rapportée dans notre étude, cependant leur survenue n'est pas négligeable et peut engager le pronostic vital chez le patient sclérodermique. En effet toute dyspnée d'installation aiguë ou s'aggravant rapidement doit faire rechercher ces complications surajoutées.

# CONCLUSION

La sclérodermie systémique est une pathologie auto-immune, faisant partie du groupe des connectivites, caractérisée par des anomalies de la microcirculation, des désordres du système immunologique et des dépôts massifs de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire dans la peau et dans les organes. la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) représentent les complications pulmonaires les plus fréquentes au cours de la sclérodermie, et sont considérées aujourd'hui comme les deux premières causes de décès au cours de cette maladie.

Notre étude souligne la fréquence des atteintes respiratoires chez les patients sclérodermiques, les PID sont souvent asymptomatiques au début, et l'apparition de la dyspnée peut être tardive traduisant une atteinte pulmonaire importante avec fibrose étendue. Etant donnée la sévérité de ces manifestations pulmonaires, un dépistage systématique reposant sur la TDM thoracique en haute résolution, les EFR et l'échodoppler cardiaque doivent être indiqués chez tous patient ayant une sclérodermie systémique même en absence des signes cliniques respiratoires. Ce dépistage doit être répété éventuellement de façon plus rapprochée en cas d'aggravation clinique ressentie par le patient.

Jusqu'à présent aucun traitement préventif ou curatif de la fibrose pulmonaire n'a été trouvé, le cyclophosphamide exerce un effet bénéfique très modeste et non significatif, alors que les procédures d'intensification d'immunosuppression pourraient être plus puissantes mais au prix d'une morbi-mortalité élevée. D'autres perspectives thérapeutiques sont en cours d'évaluation tel que l'utilisation de biothérapies et le développement des traitement anti-fibrosants ce qui pourrait constituer une approche prometteuse dans la prise en charge de l'atteinte interstitielle

pulmonaire.

Grâce aux progrès thérapeutiques majeurs dans les dix dernières années, l'utilisation des traitements spécifiques dans la prise en charge de l'HTAP semble avoir un effet bénéfique remarquable.

Actuellement l'identification et la prise en charge précoce de l'HTAP associée à une meilleure compréhension de ses mécanismes physio pathogéniques constituent les défis à relever pour en améliorer le pronostic.

# RESUMES

## RESUME

**Directeur de thèse :** Professeur Ali Zinebi

**Auteur :** Khalil Ouda

**Mots clés :** Sclérodermie systémique, pneumopathie interstitielle diffuse, HTAP, cyclophosphamide, anticorps anti topoisomérase I (anti Scl-70), anticorps anti centromères.

**Introduction :** La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie hétérogène caractérisée par une vasculopathie, une auto-immunité et une fibrose, avec implication de plusieurs organes et sans traitement curatif connu. Les complications pulmonaires de la ScS restent l'une des principales causes de morbi-mortalité chez ces patients. La pneumopathie interstitielle et l'hypertension artérielle pulmonaire représentent les atteintes respiratoires les plus fréquemment rencontrées et de loin, les plus graves, justifiant un dépistage systématique reposant sur l'échocardiographie, la tomодensitométrie thoracique, et les épreuves fonctionnelles respiratoires.

**L'objectif** de notre étude est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de l'atteinte respiratoire au cours de la sclérodermie.

**Matériels et Méthodes :** nous procédons à une étude rétrospective concernant les patients atteints de Sclérodermie systémique avec manifestations respiratoires colligés au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail (Meknès), sur une période de 06 ans s'étalant entre juin 2011 et janvier 2018.

**Résultats** : nous avons colligé 05 cas de sclérodermie associée à une atteinte respiratoire spécifique de la maladie. La prévalence de l'atteinte respiratoire dans notre étude était de 38.5% et tous les cas sont de sexe féminin avec un âge moyen de 56 ans au moment du diagnostic.

La pneumopathie interstitielle diffuse a été retrouvée chez la totalité des cas (5/5) alors que l'HTAP n'a été notée que chez une patiente (1/5).

Sur le plan clinique, la symptomatologie respiratoire est dominée par une dyspnée d'aggravation progressive objectivée chez 80% des patients, des râles crépitants basithoraciques retrouvés chez 60% des cas avec des signes d'insuffisance ventriculaire droite chez la patiente présentant une association HTAP-PID. Les anticorps anti topoisomérase I (anti Scl-70) étaient positifs chez 60% des cas, la TDM thoracique en haute résolution a objectivé des anomalies scanographiques spécifiques chez la totalité des patientes avec une prédominance de l'aspect en verre dépoli (retrouvé chez 60% des cas). Un syndrome restrictif léger a été rapporté dans tous les cas. Pour l'échodoppler cardiaque, une élévation de la PAPs (à 50 mmHg) a été rapportée chez une patiente, évoquant le diagnostic de l'HTAP.

Concernant la prise en charge thérapeutique, le cyclophosphamide en bolus mensuel intraveineux a été administré chez la totalité des patientes avec relais par azathioprine chez 3, tandis que l'HTAP a été mise sous traitement conventionnel à base d'aspirine, Captopril et Naftidrofuryl en association aux mesures générales.

**Discussion** : Notre étude souligne l'intérêt diagnostique mais également pronostique de la TDM thoracique et des EFR dans le cadre de la PID secondaire à la sclérodermie.

Conjointement aux données de la littérature, l'aspect en verre dépoli constitue la lésion scanographique prédominante chez nos patientes évoquant une pneumopathie interstitielle non spécifique PINS chez 60% des cas.

Les EFR permettent d'évaluer le retentissement de la sclérodermie sur la fonction respiratoire et d'assurer un suivi régulier, en se basant sur l'analyse et la surveillance des différents paramètres fonctionnels essentiellement la CVF la CPT et la DLCO.

L'estimation de la PAPs sur échodoppler cardiaque nous a permis d'évoquer le diagnostic de l'HTAP chez notre patiente étant donnée l'indisponibilité du cathétérisme cardiaque droit dans notre formation.

Malgré son effet modeste et non significatif, le cyclophosphamide représente la modalité thérapeutique actuelle la plus efficace dans prise en charge de la PID associée à la sclérodermie.

Quant à l'HTAP, l'utilisation des traitements spécifiques a prouvé son utilité sur le plan hémodynamique, clinique et même pronostique. D'autres perspectives thérapeutiques sont en cours d'évaluation, et pourraient améliorer avantageusement l'arsenal thérapeutique de l'atteinte pulmonaire dans le cadre de la sclérodermie.

## **ABSTRACT**

**Title** : Scleroderma lung disease

**Reporter** : Professor Ali Zinebi

**Author** : Khalil Ouda

**Key words** : Scleroderma, interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension, cyclophosphamide, Anticentromere antibodies, anti-topoisomerase I antibodies,

**Introduction** : Scleroderma is a heterogeneous disease characterized by autoimmunity vasculopathy and fibrosis, that may involve several organs, without any known curative treatment. The pulmonary complications of scleroderma have been considered as the main cause of mortality to these patients. Interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension (PHT) represent the severest respiratory illnesses in scleroderma and also the most encountered, justifying a systematic screening that relies on Echocardiography, high resolution chest CT and pulmonary function testing.

The aim of our study is to analyze the epidemiological, clinical, paraclinical therapeutic and evolutive features of respiratory illness during systemic sclerosis.

**Materials and methods** : We retrospectively studied patients with pulmonary involvement in systemic sclerosis, collected in the internal medicine departement of moulay ismail military hospital over a period of 6 years between june 2011 and january 2018.

**Results** : we have collected 5 scleroderma patients with lung disease. The prevalence of pulmonary manifestations in our report was 38.5%, all of our patients are female and the average age was 56 years at the moment of diagnosis. interstitial lung disease was reported in all these cases (5/5), while only one patient was diagnosed with pulmonary arterial hypertension. Clinically, progressive dyspnea was found in 80%, crackling rattle in 60%, while the patient with ILD-PHT association presented with signs of right-sided heart failure. 60% of patients were positive for anti-topoisomerase (anti scl-70) antibodies, all the patients (100%) have demonstrated abnormalities on high resolution CT, ground glass opacities were predominant in 60% of the cases. and minimal restrictive lung disease was found in all cases.

In regards to doppler echocardiography, systolic pulmonary artery pressure (sPAP) was elevated (50 mmHg) in one case which evokes pulmonary hypertension diagnosis.

For the therapeutic approach, the treatment of ILD was based on cyclophosphamide, administered as intravenous bolus in all patients and azathioprine as a relay in 3 cases, whereas the therapeutic modality in PHT was to provide a conventional treatment based on Aspirin, Captopril and Naftidrofuryl in association with general measures.

**Dicussion** : Our study illustrates the interest of high resolution chest CT and pulmonary function testing in the diagnosis and also prognosis of ILD associated with systemic sclerosis.

As described in literature review ground-glass opacity is the predominant lesion in our study in consistency with non-specific interstitial pneumonitis found in 60% of patients.

Pulmonary function testing allows us to evaluate the systemic sclerosis impact on the respiratory function by analyzing different functional factors as Forced vital capacity (FVC), Total lung capacity (TLC), and DLCO.

The estimation of sPAP by doppler echocardiography allows us to evoke Pulmonary arterial hypertension (PHT) given the unavailability of right heart catheterization in our establishment.

Despite his modest effect, Cyclophosphamide is currently considered as the most efficient treatment available for systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD). As for PHT, the specific treatments have demonstrated their clinical and hemodynamic effectiveness. Hoping that the ongoing research projects may improve the current therapeutic arsenal of scleroderma lung disease.

## ملخص

**العنوان:** الاضطرابات التنفسية لمرض التصلب الجلدي

**المشرف:** الاستاذ علي زينبي

**المؤلف:** خليل ودة

**الكلمات الأساسية:** تصلب الجلد، المرض الرئوي الخلالي، فرط ضغط الدم الرئوي، سيكلوفوسفاميد، مضادات اجسام التوبوايزوميراز 1، مضادات اجسام القسيم المركزي (السونترومير).

يعتبر تصلب الجلد مرضا متنوعا، يتميز بالاعتلال الوعائي، المناعة الذاتية وكذا التليف وقد يستلزم اصابة مجموعة من الاعضاء الداخلية فضلا عن الجلد، في ظل غياب اي علاج شفائي فعال. وتعد المضاعفات الرئوية المصاحبة لتصلب الجلد احدى اهم الاسباب الرئيسية للمرضية والوفيات حيث يمثل كل من المرض الرئوي الخلالي وفرط ضغط الدم الرئوي اهم هذه المضاعفات واطرها، مما يستدعي كشفا مبكرا منهجيا يعتمد على فحص القلب بالصدى والتصوير المقطعي الصدري عالي الدقة، والاستكشافات الوظيفية التنفسية. تهدف دراستنا الى تحليل الخصائص الإبيميولوجية، السريرية، شبه السريرية، العلاجية، والتطورية لهذه الاضطرابات التنفسية المصاحبة لمرض التصلب الجلدي.

**المعدات والطرق:** يتعلق الامر بدراسة استعادية تهم المرضى المصابين بالاضطرابات الرئوية المصاحبة لمرض تصلب الجلد، والذين تم فرزهم بمصلحة الطب الباطني في المستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس، على مدى 6 سنوات (بين يونيو 2011 ويناير 2018).

**النتائج:** لقد شملت الدراسة 5 حالات مرضية لاضطرابات تنفسية مرتبطة بتصلب الجلد، وقُدّر انتشار الاضطرابات التنفسية ب 38.5% (5/13)، كلهم اناث، حيث بلغ متوسط العمر 56 عاما عند التشخيص. وقد تم تشخيص المرض الرئوي الخلالي عند كل الحالات 5/5 بينما تم تسجيل حالة وحيدة فقط لفرط ضغط الدم الرئوي. سريريا، تم تسجيل ضيق التنفس المتفاقم بشكل تدريجي عند 80% من المرضى، بالإضافة الى اكتشاف اعراض قصور البطين الايمن عند المريضة المصابة بفرط ضغط الدم الرئوي المصاحب للمرض الخلالي الرئوي.

فيما يخص نتائج الفحوصات المخبرية فإن مضادات اجسام التوبوايزوميراز 1 كانت متواجدة عند 60% من المرضى اما بالنسبة لنتائج التصوير المقطعي الصدري عالي الدقة فقد ابرزت وجود خلل عند كل الحالات حيث أظهرت تواجد مظهر الزجاج الباهت بشكل سائد عند 60%، كما تم تسجيل متلازمة رئوية تقييدية عند كل المرضى.

وقد ابرزت نتائج فحص القلب بالصدى دوبلر عن ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي الانقباضي في احدى الحالات حيث بلغ 50 مم زئبق وبهذا تم الكشف عن فرط ضغط الدم الرئوي.

فيما يخص المقاربة العلاجية فقد تم اعتماد جرعات شهرية وريدية من السيكلوفوسفاميد عند جميع المرضى كما تمت مواصلة العلاج باستخدام الازاثيوبرين في ثلاث حالات 3/5.

**المناقشة:** أبرزت هذه الدراسة اهمية كل من التصوير المقطعي الصدري والاستكشافات الوظيفية التنفسية في تشخيص

وتوقع الاضطرابات الرئوية المصاحبة لمرض تصلب الجلد.

وقد اشارت دراستنا، على غرار نتائج باقي الدراسات المسجلة، الى سيادة المظهر الاشعاعي "الزجاج الباهت" في 60%

من الحالات والذي يعكس مرض الرئة الخلالي الغير محدد.

من جهة اخرى، تمكن الاستكشافات الوظيفية التنفسية من تقييم مدى تأثير مرض تصلب الجلد على وظيفة الرئة إضافة الى

المتابعة المنتظمة للمرضى عن طريق مراقبة مختلف العوامل الوظيفية.

كما مكننا قياس ضغط الدم الشرياني الرئوي الانقباضي بواسطة فحص القلب بالصدى "دوبلر" من الكشف عن فرط ضغط

الدم الرئوي عند احد المرضى، في ظل عدم توفر وسائل القسطرة القلبية.

بالرغم من محدودية تأثيره، يعتبر السيكلوفوسفاميد اكثر الوسائل المتوفرة حالياً، فعالية، في علاج مرض الرئة الخلالي

المصاحب لتصلب الجلد.

اما بالنسبة لمرض فرط ضغط الدم الرئوي، فقد برهنت العلاجات المحددة على اهميتها، على المستويين السريري والديناميكي

على حد سواء، على أمل ان تمكن الآفاق العلاجية المستقبلية من تطوير طرق اخرى لعلاج الاضطرابات الرئوية المصاحبة لمرض

تصلب الجلد.

# ANNEXES

**ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation**

N° du dossier :

Date d'hospitalisation

Nom et Prénom :

Situation familiale : Célibataire    Marié(e)    Divorcé(e)    Veuf(ve)

Sexe :

Age :

Profession :

Origine :

**Antécédents personnels :**

## 1) Médicaux

Pneumopathie :    non            oui :

Cardiopathie :    non            oui :

maladie auto-immune : non            oui :

Autres : (type)

2) Chirurgicaux :    non            oui :

3) Gyneco-obstétricaux :

4) Prise médicamenteuse : non            oui

5) Toxiques :

-non :

-oui :

\*Tabagisme :    non            oui :    paquets années :    Durée :

\*Alcoolisme :    non            oui :

**Antécédents familiaux :**

Sclérodermie systémique :    non            oui :

pneumopathie chronique :    non            oui :

maladie auto-immune : non            oui :

Autres : ...

**Histoire de la maladie :**

Début de la symptomatologie :

Signes fonctionnels cutanés :

Autres Signes fonctionnels :

**Examen clinique :** Examen Général :

Examen cutanéomuqueux :

Examen abdominal :

Examen neuromusculaire :  
 Examen ostéoarticulaire :  
 Examen des aires gg :  
 Reste de l'examen clinique :

### **Critères de Diagnostic de la sclérodermie :**

#### **ACR 1980 :**

Sclérodermie cutanée proximale : non                      oui  
 Sclérodactylie :                      non                      oui  
 Cicatrice déprimée d'un doigt : non                      oui  
 Ulcère de la pulpe digitale : non                      oui  
 Fibrose pulmonaire des deux bases : non                      oui

Critères réunis pour retenir le Diagnostic :

#### ***Critères diagnostiques de sclérodermie limitée proposés par LeRoy et al.2001***

Phénomène de Raynaud :      Subjectif                      objectif

capillaroscopie de type sclérodermique :

Autoanticorps spécifiques :

\*Ac Anti-topoisomérase 1 (anti Scl-70)                      \* Ac anti centromère

\*Ac Anti-fibrillarine                      \* Ac Anti-fibrilline

\*Ac Anti-polymérase I ou III                      \* Ac anti PM Scl

Atteinte cutané                      Proximale                      Distale

Sclérodermie systémique :      Diffuse                      Limitée

#### **Critères de ACR / EULAR 2013 :**

<b>Domaines</b>	<b>Critères</b>	<b>Valeur</b>
Sclérodermie cutanée proximale (critère suffisant)	-	9
Épaississement cutané des doigts	Doigts boudinés	2
	sclérodactylie	4
Lésions pulpaire	Ulcère digital pulpaire	2
	Cicatrices	3
Télangiectasies	-	2
Anomalies a la capillaroscopie	-	2
Atteinte pulmonaire	PID	2
	HTAP	2
Phénomène de Raynaud	-	3
Autoanticorps Spécifique de la ScS	-	
	Anti-centromères Anti- topoisomérase I	3

	Anti-RNA polymérase III	
Sclérodermie Systémique si Score $\geq 9$	: ...	

**Score Total :****Les manifestations Pulmonaires :**

Date d'apparition des manifestations respiratoires : « par rapport au début de la maladie » :

Signes fonctionnels Respiratoires :

Absents : Asymptomatique

Présents :

Dyspnée : non oui : Stade NYHA :

toux sèche : non oui

douleurs thoraciques : non oui

Hémoptysies : non oui

Lipothymies ou Syncopes : non oui

Dysphonie : non oui

Autres signes respiratoires :

Signes physiques : « à l'examen clinique »

FC : TA :

Hippocratisme digital : non oui

Sclérose du tronc : non oui

Râles ronflants : non oui

Râles crépitants : non oui

Syndrome d'épanchement aérien : non oui

Syndrome d'épanchement liquidien : non oui

Signes d'insuffisance respiratoire chronique : non oui

Auscultation cardiaque :

Normale : non oui Résultats :

Signes d'insuffisance cardiaque droite : absents :

TVJ : RHJ : HPM : OMI : Hépatalgie d'effort : Oligurie :

Signes auscultatoires d'HTAP :

éclat de B2 au Foyer pulmonaire : non oui

souffle systolique d'IT : absent présent

Autres Signes physique respiratoires :

**Bilan Immunologique :**

Auto Anticorps :

Ac Anti-topoisomérase (Anti Scl) : absents présents aspect :

Ac Anti-centromères : absents présents

Ac anti-nucléaires : absents présents

Ac anti-polymérase : absents présents

Ac anti-fibrillarine : absents présents

Ac anti-PM-Scl : absents présents  
Autres Auto Anticorps :

**Examens Biologiques :**

Hémogramme : normal Anormal :  
Résultats :

VS : CRP :  
Ionogrammes Sanguin : Normal : Anormal :  
Résultats :

Electrocardiogramme : Normal : Anormal :  
Résultats :

**Radiographie Thoracique :**

Syndrome interstitiel : absent : ( ) présent : ( ) siège :  
Type : réticulaire : ( ) reticulonodulaire : ( ) Rayons de miel : ( ) Autres :

Syndrome bronchique : absent ( ) présent ( ) Résultat :

Calcifications pulmonaires : Absentes ( ) Présentes ( )  
Epanchement Pleural : Absent ( ) présent : ( ) Type :

Arc moyen gauche : Normal : ( ) convexe : ( )  
dilatation de l'artère pulmonaire : absente : ( ) présente : ( )  
Hypertrophie ventriculaire Dte (pointe sus diaphragmatique) : Absente( ) Présente( )  
Raréfaction vasculaire périphérique : Absente ( ) Présente ( )  
Elargissement Médiastinal : Absent : ( ) Présent : ( )  
Autre Anomalies sur la Radiographie thoracique :

**TDM Thoracique de haute résolution**

Aspect en verre dépoli : Absent ( ) Présent ( )  
images linéaires ou réticulaires (intra lobulaires ou septales) :  
Absentes : ( ) Présentes : ( )  
Micronodules sou pleuraux ou pulmonaires : Absents ( ) Présents ( )  
Opacités linéaires : Absentes ( ) Présentes ( )  
image en rayon de miel : Absente ( ) Présente ( )  
image en « nid d'abeille » : Absentes ( ) Présentes ( )  
Bronchectasie : Absente ( ) Présente ( )  
Epaississement sous pleuraux : Absent ( ) Présent ( )  
Syndrome alvéolaire : Absent ( ) Présent ( )  
Calcifications pulmonaires : Absentes ( ) Présentes ( )  
Epanchement pleural : Absent ( ) Présent ( ) Type :

Dilatation des artères pulmonaires : Absente ( ) Présente ( )

Syndrome médiastinal : Absent ( ) Présent ( )  
 Adénopathies médiastinales : Absentes ( ) Présentes ( )  
 Autres Anomalies Sur la TDM thoracique :

**Echo-Doppler Cardiaque :**

Estimation de la pression artérielle pulmonaire :  
 Vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspidiennne :  
 Etat des Cavités droites : OD : VT :  
 Epanchement péricardique :  
 Autres :

**Explorations fonctionnelles respiratoires :**

Capacité pulmonaire totale :	Normale	Diminuée	Augmentée
Capacité vitale forcée :	Normale	Diminuée	Augmentée
Volume courant VT :	Normale	Diminué	Augmenté
Volume de réserve expiratoire VRE ;	Normal	Diminué	Augmenté
Volume de réserve inspiratoire VRI :	Normal	Diminué	Augmenté
DLCO :	Normal	Diminuée	Augmentée
DLCO/VA :	Normale	Diminué	Augmenté
Syndrome restrictif :	Absent	Présent	

**Gaz du sang :** Non Réalisée Réalisée : Résultats :  
 Ph : Normale : Perturbé :  
 PaO2 : Normale Perturbée :  
 PaCO2 : Normale Perturbée

**Lavage broncho-alvéolaire :** réalisé non réalisé  
 Résultat :

**Test de marche de 6 minutes :** réalisé non réalisé  
 Résultats

**Cathétérisme cardiaque droit :** réalisé non réalisé  
 Résultat :

**Autres Examens complémentaires :**

Résultats :

**Conclusion :** \*PID : Aucune Limitée Extensive .....  
 \*HTAP : Aucune Groupe I Gr II Gr III .....

**Traitement de l'atteinte pulmonaire :**

\*Mesures symptomatiques :

\*Corticothérapie : Posologie : Durée :

\*Cyclophosphamide : Posologie durée :  
 Voie Orale : Nombre de bolus :  
 Avec ou après corticothérapie :

\*Azathioprine :  
 Posologie : En relais au cyclophosphamide : Durée :

\*Mycophenolate mofetil :  
 Posologie Durée :

\*Anticoagulants

\*Inhibiteurs calciques :

\* Antagonistes de récepteurs de l'endothéline

\*Autres Traitements :

**Evolution :**

Clinique :

Radiologique :

\*Radiographie thoracique :

\*TDM Thoracique de HR :

Echocardiographie :

Epreuves Fonctionnels respiratoires :

Biologique :

Conclusion : Stabilisation : oui non  
 Oxygène-dépendance : Oui non  
 Complication : oui non  
 Perdue de vue : oui non  
 Décès : oui non

Autre :

**ANNEXE 2 : Classification fonctionnelle de la dyspnée selon la New York Heart Association (NYHA) :**

<b>Classe I :</b>	Aucune limitation de l'activité ; capacité d'effort normale pour l'âge.
<b>Classe II :</b>	Limitation d'activité légère à modérée, pas de limitation au repos, mais apparaissant pour des activités normales pour l'âge.
<b>Classe III :</b>	Limitation d'activité marquée, pas de limitation au repos, mais apparaissant pour des activités inférieures à la normale pour l'âge.
<b>Classe IV :</b>	Limitation au moindre effort et/ou au repos.

**ANNEXE 3 : Indication à la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit (CCD) [190]**

<b>Indications du CCD selon les recommandations ESC/ERS 2015</b>			
Ces recommandations n'ont pas été formulées spécifiquement pour l'HTP des connectivites et se basent sur l'évaluation de la probabilité échographique.			
VmaxIT (m/s)	Signes indirects d'HTP en ETT	Probabilité échographique d'HTP	Indications du CCD
≤ 2,8 (ou non mesurable)	Non	Faible	CCD non-indiqué Suivi ETT
≤ 2,8 (ou non mesurable)	Oui	Intermédiaire	CCD discuté Suivi ETT
2,9-3,4	Non		
2,9-3,4	Oui	Forte	CCD recommandé
> 3,4	/		

**Indications du CCD selon Khanna et al. 2013**

Ces recommandations ont été formulées pour l'HTAP des connectivites et proposent la réalisation du cathétérisme dans chacune des situations suivantes :

- **Critères ETT :**
  - VmaxIT 2,5-2,8 m/s + signes cliniques évocateurs d'HTP
  - VmaxIT > 2,8 m/s
  - Dilatation OD (> 53 mm) ou VD (> 35 mm)
- **Critères EFR :**
  - Rapport CVF/DLCO > 1,6 et/ou DLCO < 60% + signes cliniques évocateurs d'HTP
  - Rapport CVF/DLCO > 1,6 et/ou DLCO < 60% + Nt-pro-BNP > 2N

**Indications du CCD selon l'algorithme DETECT**

Les recommandations émises par l'ESC/ERS et par l'équipe de Khanna préconisent également l'intégration du score DETECT dans la réflexion décisionnelle.

L'algorithme DETECT a été établi grâce aux données d'un travail prospectif incluant 466 patients sclérodermiques qui bénéficiait tous d'un CCD systématique. Afin d'éviter la réalisation de cet examen invasif chez des patients jugés à faible risque d'HTP, l'étude excluait les patients en cas de durée d'évolution de la maladie < 3 ans ou de DLCO > 60%. Le score ainsi obtenu présente l'avantage d'une approche combinée (clinique, biologie, EFR, ETT) et procède par étapes successives :

- **Etape préalable :** éligibilité au score DETECT  
Le score ne peut être utilisé qu'en cas de sclérodermie systémique évoluant depuis > 3 ans et de DLCO < 60%
- **Etape 1 :** recueil de six items pré-échographiques (télangiectasies, rapport CVF/DLCO, anti-centromère, NT-pro-BNP, uricémie, déviation axiale droite en ECG)  
Si le score total dépasse 300 points, il y a indication à réaliser une ETT.
- **Etape 2 :** recueil de deux items échographiques (VmaxIT, surface de l'OD)  
Si le score total dépasse 35 points, il y a indication à réaliser un CCD.

Son principal avantage est ainsi son excellente sensibilité, meilleure que l'ETT seule. Parmi ses inconvénients figurent l'absence de validation en cas de DLCO > 60% et la pertinence limitée de l'étape pré-échographique dans notre système de santé.

**ANNEXE 4 : Contre-indications absolues ou relatives à la transplantation pulmonaire (cardiaque) au cours de la sclérodermie systémique D'après Launay et al. 2014. :**

**Contre-indications absolues :**

- Défaillance viscérale hors ressources thérapeutiques (particulièrement l'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire <50ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Infection extra-pulmonaire sans ressources thérapeutiques permettant d'espérer la guérison (infection par le virus de l'hépatite B, infection par le virus de l'hépatite C, VIH)
- Cancer actif ou récent (moins de 2 ans) à l'exception des cancers basocellulaires ou épidermoïdes cutanés ou cancer in situ dont la résection serait complète. Une période de 5 ans est recommandée avant discussion d'une éventuelle greffe en cas d'antécédents de cancer du côlon de haut grade, en cas de cancer du sein ou du rein ou en cas de mélanome de stade III ou au-delà
- Tabagisme actif ou autre addiction au cours des 6 derniers mois.
- Troubles psychiatriques ou psychologiques non contrôlés avec incapacité de coopérer ou de suivre assidûment un traitement médical.
- Déformation thoracique ou déformation de la colonne vertébrale ou pathologie neuromusculaire dégénérative susceptible de gêner notablement la ventilation mécanique.
- Non adhérence thérapeutique documentée.
- Index de masse corporelle <15 kg/m<sup>2</sup>.

**Contre-indications relatives :**

- Âge >65 ans pour la transplantation mono ou bi-pulmonaire et âge >55 ans pour la transplantation cardio-pulmonaire
- Ostéoporose sévère ou symptomatique
- Antécédent de chirurgie thoracique
- Dénutrition (15 kg/m<sup>2</sup> >IMC <17 kg/m<sup>2</sup>) ou obésité (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>)
- Ventilation mécanique invasive
- Colonisation avec bactérie résistante, agent fongique ou à mycobactérie
- Perte sévère d'autonomie avec faible potentiel de réhabilitation
- Comorbidité non contrôlée (HTA, diabète)

**Contre-indications spécifiques liée à la sclérodermie systémique :**

- Myopathie inflammatoire active non contrôlée
- Myopathie progressive
- Myopathie avec atteinte diaphragmatique
- Ulcères digitaux :
  - Plus d'un épisode sévère par an malgré un traitement optimal
  - Ulcère digital actif : contre-indication temporaire
- Gastro-intestinale : Sténose oesophagienne

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] : LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., Rowell N, Wollheim F : Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988 ; 15 : 202–5.
- [2] : LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1573–6.
- [3] : Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique. *Presse Med* 2006; 35:1943—51.
- [4] : British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001 ;86 :Suppl 1 :1–13.
- [5] : Weitzenblum E. Actualités sur l’hypertension artérielle pulmonaire à l’exclusion de l’hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. *Rev Mal Respir* 2004;21:7S76–7S81.
- [6] : Meier FM, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort : An analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1355–60.
- [7] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:940–4.
- [8] : Herrick AL, Worthington A. Genetic epidemiology: Systemic sclerosis. *Arthritis Res.* 2002; 4: 165–68.
- [9] : Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Jr., Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1956–63.
- [10] : Mayes M, Lee J, Luo Jea. Candidate genes regions associated with systemic sclerosis: a family-based association study using TdT analysis. *Arthritis Rheum* 2003;48(S227).
- [11] : Zhou X, Tan FK, Wang N, Xiong M, Maghidman S, Reveille JD, et al. Genome-wide association study for regions of systemic sclerosis susceptibility in a Choctaw Indian population with high disease prevalence. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2585–92.

- [12] : Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(6):686–93.
- [13] : Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(6):503–7.
- [14] : Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):978–83.
- [15] : Matucci Cerinic M, Kahaleh MB. Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(8):843–7.
- [16] : Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2653–64.
- [17] : Allanore Y, Borderie D, Lemarchal H, Ekindjian OG, Kahan A. Nifedipine decreases sVCAM-1 concentrations and oxidative stress in systemic sclerosis but does not affect the concentrations of vascular endothelial growth factor or its soluble receptor 1. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4):R309–14.
- [18] : Del Rosso A, Distler O, Milia AF, Emanuelli C, Ibbá-Manneschi L, Guiducci S, et al. Increased circulating levels of tissue kallikrein in systemic sclerosis correlate with microvascular involvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):382–7.
- [19] : Avouac J, Vallucci M, Smith V, et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R55.
- [20] : Maurer B, Distler A, Suliman YA, et al. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013.
- [21] : Derrett-Smith EC, Dooley A, Gilbane AJ, et al. Endothelial injury in a transforming growth factor dependent mouse model of scleroderma induces pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:2928–39.
- [22] : Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):587–96.

- [23] : Kirk TZ, Mark ME, Chua CC, Chua BH, Mayes MD. Myofibroblasts from scleroderma skin synthesize elevated levels of collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) with two forms of TIMP-1. *J Biol Chem* 1995;270(7): 3423-8.
- [24] : Claman HN. Mast cells, endothelial cells and fibroblasts. *JAMA* 1989;262:1206-9.
- [25] : Mori Y, Chen SJ, Varga J. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1964-78.
- [26] : Holmes A, Abraham DJ, Chen Y, Denton C, Shi-wen X, Black CM, et al. Constitutive connective tissue growth factor expression in scleroderma fibroblasts is dependent on Sp1. *J Biol Chem* 2003;278(43):41728-33.
- [27] : Jelaska A, Korn JH. Role of apoptosis and transforming growth factor beta1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2230-9.
- [28] : Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2653-64.
- [29] : Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghow R. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin-4. *J Clin Invest* 1992;90:1479-85.
- [30] : Atamas SP, White B. Interleukin-4 in systemic sclerosis: not just an increase. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(5):658-9.
- [31] : Cotton SA, Herrick AL, Jayson MI, Freemont AJ. TGF beta-a role in systemic sclerosis ? *J Pathol* 1998;184(1):4-6.
- [32] : Higley H, Persichitte K, Chu S, Waegell W, Vancheeswaran R, Black C. Immunohistochemical localization and serologic detection of transforming growth factor b1: association with type I procollagen and inflammatory cell markers in diffuse and limited systemic sclerosis, morphea, and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1994;37:278-88.
- [33] : Kahari VM, Sandberg VM, Kalimo H, Vuorio T. Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization. *J Invest Dermatol* 1988;90:664-70.

- [34] : Distler O, Pap T, Kowal-Bielecka O, Meyringer R, Guiducci S, Landthaler M, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in systemic sclerosis: role of platelet-derived growth factor and effects on monocyte chemotaxis and collagen synthesis. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2665-78.
- [35] : Chizzolini C, Rezzonico R, Ribbens C, Burger D, Wollheim FA, Dayer JM. Inhibition of type I collagen production by dermal fibroblasts upon contact with activated T cells: different sensitivity to inhibition between systemic sclerosis and control fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1998;41: 2039-47.
- [36] : Chizzolini C, Parel Y, De Luca C, Tyndall A, Akesson A, Scheja A, et al. Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2593-604.
- [37] : Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol* 2000;165(11):6635-43.
- [38] : Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, Koder M, Takehara K, Sato S. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):192-201.
- [39] : Kraling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology* 1995;63(1):48-56.
- [40] : White B. Pathogenesis: immune aspects. In: Clements PE, Furst DJ, editors. *Systemic Sclerosis*. Williams & Wilkins; 1997. pp. 229-250.
- [41] : Abraham DJ, Shiwen X, Black CM, Sa S, Xu Y, Leask A. Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor-beta in normal and scleroderma fibroblasts. *J Biol Chem* 2000;275(20):15220-5.
- [42] : Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs* 2007;67:517-25.

- [43] : Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizonne M, Vacher-Lavenu MC, Sibilis J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2243-9.
- [44] : Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications : The most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48(Suppl. 3):iii36-9.
- [45] : Attar A. Manifestations digestives de la sclérodermie systémique. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:260-4.
- [46] : Marie I. Atteinte digestive au cours de la sclérodermie systémique. *Presse Med* 2006;35(12Pt2):1952-65.
- [47] : Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, et al. Prevalence of Barrett's oesophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2882-8.
- [48] : Launay D, Hachulla E. Atteintes cardiaques et pulmonaires sclérodermiques. *Rev Prat* 2002;52:1901-7.
- [49] : Allanore Y, Kahan A. Atteinte cardiaque de la sclérodermie systémique. *Presse Med* 2006;35(12Pt2):1938-42.
- [50] : Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noel LH, Guillemin L, Mouthon L. Crise rénale sclérodermique. *Presse Med* 2006;35(12Pt2): 1966-74.
- [51] : Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:315-33.
- [52] : Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Mechanisms of Disease: Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003.
- [53] : Hachulla E, Dubucquoi S. Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodermie systémique. *Rev Med Interne* 2004;25:442-7.
- [54] : Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum* 2007;56:2740-6.
- [55] : Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 ;35 :35-42.

- [56] : Emilie S, Goulvestre C, Bérezné, A, Pagnoux C, Guillevin L, Mouthon L, Anti RNA-polymerase antibodies III and scleroderma renal crisis : evaluation of a french cohorte *Ann Rheum Dis* 2016 ;69 (suppl3) :251.
- [57] : Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37: 75–83.
- [58] : Mayes MD, Lacey Jr. JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246–55.
- [59] : Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581–90.
- [60] : Van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:11:1747–1755.
- [61] : LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subsets, and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15: 202–5.
- [62] : LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subsets, and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15: 202–5.
- [63] : LeRoy EC, Medsger Jr TA. Criteria fro the classification of early systemic sclerosis *J. Rheumatol* 2001 ;28:1573–6.
- [64] : Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:444–51.
- [65] Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths D. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology* 2004;43:596–602.
- [66] Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *A thritis Res Ther* 2003;5:80–93.

- [67] Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001;40:1135–40.
- [68] Francès C, Ayoub N, Barete S. Comment reconnaître une sclérodermie. Les sclérodermies. *Rev Prat* 2002;52:1884–90.
- [69] Fabien N, Rousset H. Diagnostic immunologique des sclérodermies. *Pathol Biol* 2002;50:243–55.
- [70] Laraki R, Bletry O. Sclérodermie systémique. In : Godeau P, Herson S, Piette JC, eds. *Traité de médecine interne*. Paris : Médecine–sciences Flammarion, 1996:131–6.
- [71] Mouthon L, Garcia De la peña–Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillevin L. Pathogénie de la sclérodermie systémique : aspects immunologiques. *Ann Med Int* 2002;15:167–78.
- [72] Bunn CC, Denton CP, Shi–Wen X, Knight C, Black CM. Anti–RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Brit Rheum* 1998;37:15–20.
- [73] Jablonska S, Blaszczyk M, Jarzabek–Chorzelska M, Chorzelski T, Kolacinska–Strasz Z. Immunological markers of the subsets of systemic scleroderma and its overlap. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1991;39:381– 90.
- [74] : *Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. Ann Intern Med* 2004;140:37–50.
- [75] : *Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). Rheum Dis Clin North Am* 2003;29: 211–37.
- [76] : *Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. Ann Rheum Dis* 2007;66:940–4.
- [77] : Fautrel B, Aeschlimann A, Bourgeois–Droin C, Bourgeois P. Sclérodermies. In *Maladies et syndromes systémiques*. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, Flammarion Médecinesciences, Paris 2000 :469–521.
- [78] : Marie I, Levesque H, Dominique S, Hatron PY, Michon–Pasturel U, Remy–Jardin M, et al. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie I. Pneumopathie interstitielle chronique fibrosante. *Rev Med Interne* 1999; 20:1004–16.

- [79] : Meyer OC, Fertig N, Lucas M, et al. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007;34:104–9.
- [80] : Lamrani F, Najah S, Alaoui FZ, Drabo A, Bouissar W, Kabli HE, et al. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Étude de 80 cas. *Rev Méd Interne* 2010;31:S427.
- [81] : Mayes MD, Lacey Jr JV, Beebe–Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246– 55.
- [82] : Owens GR, Fino GJ, Herbert DL, Steen VD, Medsger Jr TA, Pennock BE, et al. Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983;84:546—50.
- [83] : Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölz–leitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high–resolution CT versus radio–graphy. *Radiology* 1990;176:755—9.
- [84] : Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991;283:366—71.
- [85] : Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk AP, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:961—5.
- [86] : Garber SJ, Wells AU, duBois RM, Hansell DM. Enlarged mediastinal lymph nodes in the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Br J Radiol* 1992;65:983—6.
- [87] : Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y, Khong PL, Fung PC, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol* 2003;44:258—64.
- [88] : Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High–resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma–related interstitial lung disease. *Chest* 2008;134:358—67.
- [89] : D’Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty–eight autopsy cases and fifty–eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428—40.
- [90] : Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. Pulmonary scleroderma. *Dis Chest* 1968;54:490—8.

- [91] : Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972—2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940—4.
- [92] : Steen VD, Medsger Jr TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437—44.
- [93] : Sahhar J, Littlejohn G, Conron M. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: the need for early screening and treatment. *Intern Med J* 2004;34:626—38.
- [94] : El Khattabi W, Afif H, Moussali N, Aichane A, Abdelouafi A, Bouayad Z. et al sclérodermie : Analyse de la sémiologie radioclinique et fonctionnelle. *Revue de pneumologie clinique* 2013;69:132–138.
- [95] : Jeddou I, Les manifestations pulmonaires de la sclérodermie systémique, [thèse du doctorat en médecine], Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;2013, 278 p.
- [96] : Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L : New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003 ; 2 : 152–7.
- [97] : Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Xiao HQ, White B : Gene expression in bronchoalveolar lavage cells from scleroderma patients. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002 ; 26 : 549–57.
- [98] : Valentini G, Baroni A, Esposito K, Naclerio C, Buommino E, Farzati A, Cuomo G, Farzati B : Peripheral blood T lymphocytes from systemic sclerosis patients show both Th1 and Th2 activation. *J Clin Immunol* 2001 ; 21 : 210–7.
- [99] : Chizzolini C, Rezzonico R, Ribbens C, Burger D, Wollheim FA, Dayer JM : Inhibition of type I collagen production by dermal fibroblasts upon contact with activated T cells: different sensitivity to inhibition between systemic sclerosis and control fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 2039–47.
- [100] : Chizzolini C, Parel Y, De Luca C, Tyndall A, Akesson A, Scheja A, Dayer JM: Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2593–604.
- [101] : Cracowski JL, Carpentier PH, Imbert B, Cachot S, Stanke-Labesque F, Bessard J, Bessard G : Increased urinary F2-isoprostanes in systemic sclerosis, but not in primary Raynaud's phenomenon : effect of cold exposure. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1319–23.

- [102] : Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, Ekindjian OG, Kahan A : Acute and sustained effects of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *Am J Med* 2004 ; 116 : 595–600.
- [103] : Sambo P, Jannino L, Candela M, Salvi A, Donini M, Dusi S, Luchetti MM, Gabrielli A. : Monocytes of patients with systemic sclerosis (scleroderma) spontaneously release in vitro increased amounts of superoxide anion. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 78–84.
- [104] : Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, Gabrielli A : Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2653–64.
- [105] : American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 277–304.
- [106] : Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique. *Presse Med*. 2006; 35: 1943–51.
- [107] : Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, Altman R, D'Angelo W, Fries J : Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum* 1980 ; 23 : 581–90.
- [108] : Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL : Predicting mortality in systemic sclerosis : analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002 ; 81 : 154–67.
- [109] : Steen VD, Medsger TA, Jr : Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2437–44.

- [110] : Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ *et al.* Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 1583–90.
- [111] : Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1283–9.
- [112] : Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications : one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:iii40—4.
- [113] : Mouthon L, Garcia de la Pena-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillevin L : Pathogénie de la sclérodermie : aspects immunologiques. *Ann Med Int* 2002 ; 153 : 167–78.
- [114] : 3. Marie I, Levesque H, Dominique S, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Remy-Jardin M, et al. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie I. Pneumopathie interstitielle chronique fibrosante. *Rev Med Interne* 1999; 20:1004–16.
- [115] : Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:97–9.
- [116] : Owens GR, Fino GJ, Herbert DL, Steen VD, Medsger Jr TA, Pennock BE, et al. Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983;84:546—50.
- [117] : Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölz-leitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radio-graphy. *Radiology* 1990;176:755—9.
- [118] : Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991;283:366—71.
- [119] : Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk AP, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:961—5.

- [120] : Garber SJ, Wells AU, duBois RM, Hansell DM. Enlarged mediastinal lymph nodes in the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Br J Radiol* 1992;65:983—6.
- [121] : Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y, Khong PL, Fung PC, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol* 2003;44:258—64.
- [122] : Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008;134:358—67.
- [123] : Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993;188:499—506.
- [124] : Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU : CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and non specific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004 ; 232 : 560-7.
- [125] : Marie I, Levesque H, Dominique S, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Remy-Jardin M, et al. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie I. Pneumopathie interstitielle chronique fibrosante. *Rev Med Interne* 1999;20:1004-16.
- [126] : Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique. *Presse Med.* 2006; 35: 1943-51.
- [127] : Pellegrino R, Viegi V, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948—68.
- [128] : Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:97-9.
- [129] : Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:146-50.

- [130] : Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells AU, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis* 2007;66:169–73.
- [131] : Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique. *Presse Med* 2006;35:1943–51.
- [132] : Chizzolini C, Parel Y, De Luca C, Tyndall A, Akesson A, Scheja A, Dayer JM: Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2593–604.
- [133] : Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, Furst DE, Elashoff RM, Tashkin DP, et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1909–17.
- [134] : Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:748–55.
- [135] : Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM : Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1581–6.
- [136] : Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, Han J : Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002 ; 22 : S151–65.
- [137] : Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High-resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33(9):1789–801.
- [138] : Hoffmann-Vold AM, Aaløkken TM, Lund MB, Garen T, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(8):2205–12.

- [139] : White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:371–90.
- [140] : Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:146–50.
- [141] : Aydi Z, et al. Particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives des pneumopathies interstitielles au cours de la sclérodermie systémique. *Rev Pneumol Clin* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.09.003>
- [142] : Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA : Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1283–9.
- [143] : Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM : Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1581–6.
- [144] : Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1248–54.
- [145] : Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, Gabrielli A : Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2653–64.
- [146] : Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:97–9.
- [147] : Le Pavec J, Launay D, Mathai SC, Hassoun PM, Humbert M. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:104–16.
- [148] : L. Mouthon, A. Berezné, M. Brauner, M. Kambouchner, L. Guillevin, D. Valeyre  
Pneumopathie infiltrante diffuse, *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 1035–46
- [149] : Durant S, Duval D, Homo-Delarche F : Factors involved in the control of fibroblast proliferation by glucocorticoids: a review. *Endocr Rev* 1986 ; 7 : 254–69.

- [150] : Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655–66.
- [151] : Kim HJ, Tashkin DP, Gjerston DW, et al. Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1367–71.
- [152] : Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708–19.
- [153] : Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3962–70.
- [154] : Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008;10(5):R124.
- [155] : Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014;43(10Pt 2):e329–43.
- [156] : Khanna D, Brown KK, Clements PJ, Elashoff R, Furst DE, Goldin J, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease—proposed recommendations for future randomized clinical trials. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(2 Suppl. 58):S55–62.
- [157] : Antoniou KM, Wells AU. Scleroderma lung disease: evolving understanding in light of newer studies. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(6):686–91.
- [158] : Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 205–12.

- [159] : van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs. intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(24):2490-8.
- [160] : Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *Lancet* 2011;378:498-506
- [161] : Launay D, Marjanovic Z, de Bazelaire C, Florea L, Zohar S, Keshtmand H, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative high-resolution computed tomography of the chest scoring. *J Rheumatol* 2009;36(7):1460-3.
- [162] : Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-94.
- [163] : Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016;25:2630-40
- [164] : Wells AU, Rosas IO. Broad therapeutic efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(2):112-3.
- [165] : Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016;113:74-9.
- [166] : Lehtonen ST, Veijola A, Karvonen H, Lappi-Blanco E, Sormunen R, Korpela S, et al. Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2016;17(1):14.
- [167] : Woodcock HV, Maher TM. Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs Today (Barc)* 2015;51(6):345-56.

- [168] : Udwadia ZF, Mullerpattan JB, Balakrishnan C, Richeldi L. Improved pulmonary function following pirfenidone treatment in a patient with progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Lung India* 2015;32(1):50-2.
- [169] : Miura Y, Saito T, Fujita K, Tsunoda Y, Tanaka T, Takoi H, et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31(3):235-8.
- [170] : Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2010;35(4):821-9.
- [171] : Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG, Selmi C, Moutsopoulos HM, Gershwin ME. Recent advances in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36(2-3):176-200.
- [172] : Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K, Zhang Y, Ramming A, Distler A, et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in pre-clinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):883-90,
- [173] : Miele CH, Schwab K, Saggat R, et al. Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:793-802.
- [174] : Shah RJ, Boin F. Lung Transplantation in Patients With Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:23.
- [175] : British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001 ;86 :Suppl 1 :1-13.
- [176] : Weitzenblum E. Actualités sur l'hypertension artérielle pulmonaire à l'exclusion de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. *Rev Mal Respir* 2004;21:7S76-7S81.
- [177] : Weitzenblum E, Chaouat A. Hypertensions artérielles pulmonaires précapillaires. *Encycl Méd Chir Cardiologie*, 1-037-D-10, 2002, 13 p.
- [178] : Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*. 2003; 123: 344-50

- [179] : Hachulla E. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie systémique. *Rev Med Interne* 2004;25:195–200.
- [180] : Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13S—24S.
- [181] : Perros F, Humbert M. Bases cellulaires et moléculaires de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Ann Cardiol Angeiol* 2007;56:S93—105.
- [182] : Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2006;33:2347—50.
- [183] : Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Müller KM, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Human Pathol* 2007;38: 893—902.
- [184] : Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411—5.
- [185] : Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease. *Ann Intern Med* 1991;114:464—9.
- [186] : Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732—9.
- [187] : Marie I, Bekri S, Lévesque H. Endothéline-1 et sélectivité des antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 : *to B or not to B?* *Rev Med Interne* 2008;29:263—8.
- [188] : Assous N, Allanore Y, Batteux F, Meune C, Toulon P, Weill B, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23: 199—204.

- [189] : Agard C, Haloun A, Hamidou M.-A. L'hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodermie systémique en 2008, *Journal des Maladies Vasculaires* 2009 :34, 7—15
- [190] : Sobanski V, et al. Hypertension pulmonaire et connectivites. *Revue du rhumatisme monographies* (2017),  
<https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2018.04.005>
- [191] : Marie I, Levesque H, Hatron PY, Dominique S, Courtois H. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie II. Hypertension artérielle pulmonaire isolée, cancer bronchopulmonaire, hémorragie alvéolaire. *Rev Med Interne* 1999;20:1017–27.
- [192] : Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, de Groote P, Cabane J, Carpentier P, et al. L'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie systémique : proposition d'un algorithme échographique de dépistage pour un diagnostic précoce (ItinérAIR–Sclérodermie). *Rev Med Interne* 2004;25:340–7.
- [193] : Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003 ;29 :335–49.
- [194] : Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Nunes H, Garcia G, Simonneau G. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *Rev Med Interne* 2002;23:41–54.
- [195] : Parent-Woillez K, Hachulla E, Bauters C, Hatron PY, Brouillard M, Rifai A, et al. L'hypertension artérielle pulmonaire primitive : une complication rare mais souvent mortelle du CREST syndrome. *Rev Med Interne* 1997;18: 109–13.
- [196] : MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:453—9.
- [197] : Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:989—93.
- [198] : Launay D, Humbert M, Hachulla E. Hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie systémique. *Presse Med* 2006;35:1929—37.
- [199] : *J.P.L. Nunes et al.* Prevalence of auto-antibodies associated to pulmonary arterial hypertension in scleroderma, *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 1186–1201

- [200] : Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Michon– Pasturel U, Hebbar M, Queyrel V, et al. Dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique : étude d'une cohorte de 67 patients. *Rev Med Interne* 2001;22:819–29.
- [201] : Mayes M. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1190–9.
- [202] : MacLaughlin V, Rich S. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:575–634.
- [203] : Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:239–43.
- [204] : Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. Incidence of pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: a 3-year nationwide longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):122.
- [205] : McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al; American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:14S–34S.
- [206] : Hachulla E. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie systémique. *Rev Med Interne* 2004;25:195–200.
- [207] : Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516–22.
- [208] : MacLaughlin V, Rich S. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:575–634.
- [209] : Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111: 3105–11.
- [210] : Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Nunes H, Garcia G, Simonneau G. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *Rev Med Interne.* 2002; 23: 41–54.

- [211] : Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12 Suppl S): 5S–12S
- [212] : Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1023–30.
- [213] : Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792—800.
- [214] : Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:284—91.
- [215] : Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, Wilson JE, et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol* 2008;35:458—65.
- [216] : Parent-Woillez K, Hachulla E, Bauters C, Hatron PY, Brouillard M, Rifai A, et al. L'hypertension artérielle pulmonaire primitive : une complication rare mais souvent mortelle du CREST syndrome. *Rev Med Interne* 1997;18: 109–13.
- [217] : Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003;124:2098–104.
- [218] : Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972—2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940—4.
- [219] : Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088—93.
- [220] : Barst RJ, Galié N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arnesson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28:1195—203.

- [221] : Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-lab extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336—40.
- [222] : Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006;92:926—32.
- [223] : Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-75,
- [224] : Launay D, Sobanski V, Hachulla E, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017;26:170056,
- [225] : Launay D, Sobanski V. Pulmonary hypertension screening in systemic sclerosis: the best strategy remains to be defined. *Rev Med Interne* 2017;38:499-501,
- [226] : Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1285-93.
- [227] : Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum* 2011;63:2456-64.
- [228] : Mathai SC, Hummers LK, Champion HC et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:569-77.
- [229] : Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2006;33:2347—50.
- [230] : Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000;132:425—34.

- [231] : Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galié N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896—903.
- [232] : Launay D, Humbert M, Hachulla E. Hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie systémique. *Presse Med.* 2006; 35: 1929–37
- [233] : Sobanski V, Launay D, Hachulla E, et al. Current approaches to the treatment of systemic-sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:10–4,
- [234] : Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327: 76–81.
- [235] : Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iosifescu V, Hamid AM, Provencher S *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111: 3105–11.
- [236] : Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–907,
- [237] : Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006; 130: 120–6.
- [238] : Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galié N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896—903.
- [239] : Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-lab extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336—40.
- [240] : Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006;92:926—32.
- [241] : Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338—44.

[242] : Pulido T1, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809–18.

- [243] : Galié N, Hoeser MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009;30:2493–537.
- [244] : Galié N, Hoeser MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Corrigendum to: 'Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension' [*European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537]. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J* (2011) 32 (8): 926.
- [245] : Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–57.
- [246] : Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galié N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417–22.
- [247] : Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeser MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369: 319–29.
- [248] : Sobanski V, Launay D, Hachulla E, et al. Current approaches to the treatment of systemic-sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). *Curr Rheumatol Rep* 2016 ; 18:10–4,
- [249] : Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.

- [250] : Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126:420—7.
- [251] : Effect of Selexipag on Morbidity/Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the GRIPHON Study [Internet]. [cited 2015 Aug 20]. Available from: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3658/presentation/29719>.
- [252] : Coghlan JG, Galiè N, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1219–27,
- [253] : Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158—64.
- [254] : Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H, Winkler J. Bosentan improves exercise tolerance and TEI index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy. *Chest* 2005;128:709—13.
- [255] : Beretta L, Scorza R, Del Papa N, Mazzone A. Bosentan improves functional class, pulmonary artery systolic pressure, and DLCO in scleroderma patients with pulmonary hypertension: a possible synergy with iloprost. *J Rheumatol* 2006;33: 1915—6.
- [256] : Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:691—4.
- [257] : McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257—63.
- [258] : Sobanski V, et al. Hypertension pulmonaire et connectivites. *Revue du rhumatisme monographies* (2017),  
<https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2018.04.005>
- [259] : *Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum* 2006;54:3954–61.

- [260] : Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;**353**: 1412–3.
- [261] : Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galiè N, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;**127**:1128–38.
- [262] : Godinas L, Guignabert C, Seferian A, Perros F, Bergot E, Sibille Y, et al. Tyrosine kinase inhibitors in pulmonary arterial hypertension: a double-edge sword? *Semin Respir Crit Care Med* 2013;**34**: 714–24.
- [264] : Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho-kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006;**98**: 322—34.
- [265] : Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;**25**:2243—78.
- [266] : Legendre P, Mouthon L. Manifestations respiratoires de la sclérodermie systémique. *EMC – Pneumologie* 2016 ;**13**(4):1–12
- [267] : Cottin V, Freymond N, Cabane J, Cordier J-F. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in a patient age 28 years with severe systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;**38**:2082–3.
- [268] : Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:728–31.
- [269] : Zhang J-Q, Wan Y-N, Peng W-J, Yan J-W, Li B-Z, Mei B, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013;**37**:523–7.
- [270] : Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology* 2013;**52**:143–54.
- [271] : Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:1913–21.

- [272] : Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;**16**:R53.
- [273] : Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;**343**: 152–7.
- [274] : Calore EE, Cavaliere MJ, Perez NM, et al. Skeletal muscle pathology in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 2246–2249.
- [275] : Pugazhenthii M, Cooper D, Ratnakant BS, et al. Hypercapnic respiratory failure in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 43–46.
- [276] : Cordier JF. Manifestations pulmonaires des connectivites. *Encycl Méd Chir, Pneumologie*, 6–039–E–40, 2002, 16p.
- [277] : Derk CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003;**30**:1616–20.
- [278] : Puzenat E., Aubin F., Humbert P. Sclérodermie systémique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98–505–A–10, 2010.
- [279] : Hachulla E., Launay D. Sclérodermie systémique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14–245–A–10, 2005.
- [280] : Dan D, Sclérose systémique. *FORUM MÉDICAL SUISSE* 2017;**17**(38):808–815
- [281] : Legendre P, Mouthon L. Sclérodermie systémique. EMC – Angéiologie 2018;**13**(1):1–11 [Article 19–0660].