



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+0521101+ | +015115+ A +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 097/20

# LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE (à propos de 13 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/07/2020

PAR

Mme. Ait Bassidi Assya

Née le 08/07/1990 à Midelt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Sclérodermie Systémique- syndrome de Raynaud- Atteintes Viscérales - Auto-Anticorps-  
Cyclophosphamide- Immunosuppresseurs

JURY

- |   |                         |  |
|---|-------------------------|--|
| <b>M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM</b> .....    | PRÉSIDENT et RAPPORTEUR |  |
| Professeur de médecine interne            |                         |  |
| <b>M. EL KARTOUTI ABDESLAM</b> .....      | } JUGES                 |  |
| Professeur de Pharmacie clinique          |                         |  |
| <b>M. ZINEBI ALI</b> .....                |                         |  |
| Professeur Agrégé de médecine interne     |                         |  |
| <b>M. EDDOU HICHAM</b> .....              | }                       |  |
| Professeur Agrégé en hématologie clinique |                         |  |
| <b>M. EL BENAYE JALAL</b> .....           | }                       |  |
| Professeur Agrégé en dermatologie         |                         |  |
| <b>M. EL FAROUKI MOHAMED REDA</b> .....   | MEMBRE ASSOCIÉ          |  |
| Professeur Assistant en néphrologie       |                         |  |

# PLAN

<b>PLAN</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>18</b>
<b>CHAPITRE I : PARTIE THÉORIQUE</b> .....	<b>21</b>
I. HISTORIQUE .....	22
II. PHYSIOPATHOLOGIE .....	24
1. Facteurs de risques identifiés ou supposés .....	24
1.1. Facteurs génétiques.....	24
1.2. Facteurs épigénétiques .....	25
1.3. Facteurs environnementaux .....	25
1.4. Rôle du microbiote .....	27
2. Rôle des cellules endothéliales. ....	28
3. Rôle des fibroblastes .....	31
4. Rôle de l'immunité .....	35
4.1. Anomalies des lymphocytes B .....	36
4.2. Anomalies concernant l'immunité cellulaire .....	37
4.3. Implication des cellules de l'immunité innée .....	38
5. Conclusion.....	38
III. CLASSIFICATION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ..	41
1. Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1980 .....	41
2. Critères diagnostiques de sclérodémie systémique (d'après LeRoy et al.)2001. ....	42
3. Nouveaux critères diagnostiques de l'ACR/EULAR 2013 .....	43
IV. ÉTUDE CLINIQUE.....	47
1. Le phénomène de Raynaud.....	47
2. LES MANIFESTATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES .....	50
2.1. Sclérose cutanée.....	50
2.2. Ulcères digitaux et cicatrice pulpaire .....	54
2.3. Calcinose sous-cutanée .....	57
2.4. Les télangiectasies.....	58
2.5. Syndrome sec .....	60
3. Manifestations digestives .....	61
3.1. Cavité buccale .....	61
3.2. Atteinte œsophagienne .....	64
3.3. L'estomac .....	69
3.3.1. Gastroparésie .....	69
3.3.2. Ectasie vasculaire antrale gastrique .....	70
3.4. L'intestin grêle.....	72

3.4.1.	Pseudo-obstruction intestinale .....	73
3.4.2.	Le syndrome de pullulation bactérienne de l'intestin grêle.....	74
3.4.3.	La pneumatose kystique intestinale .....	75
3.4.4.	Malnutrition .....	77
3.5.	L'atteinte colique.....	78
3.6.	Dysfonctionnement Ano-rectal .....	80
3.7.	L'atteinte hépatique.....	81
3.8.	L'atteinte pancréatique .....	81
4.	Les manifestations respiratoires .....	82
4.1.	Pneumopathie infiltrante diffuse .....	83
4.2.	L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) .....	88
4.1.1.	Définitions des hypertensions pulmonaires.....	88
	Tableau 2 : Définitions des hypertensions pulmonaires.....	88
4.1.2.	Classification des hypertensions pulmonaires.....	89
4.1.3.	L'étude clinique des hypertensions artérielles.....	90
4.3.	Autres atteintes pulmonaires .....	96
4.3.1.	Pneumopathie infectieuse .....	96
4.3.2.	Embolie pulmonaire .....	97
4.3.3.	Pneumothorax .....	98
4.3.4.	Pleurésie.....	98
4.3.5.	Pneumopathie médicamenteuse .....	98
4.3.6.	Pneumoconioses .....	98
4.3.7.	Cancer du poumon.....	99
5.	L'Atteinte cardiaque .....	100
6.	L'Atteinte rénale.....	102
6.1.	La crise rénale sclérodermique.....	103
6.1.1.	Présentation clinique .....	103
6.1.2.	Examens biologiques .....	106
6.1.3.	Biopsie rénale .....	107
6.2.	Les autres atteintes rénales dans la sclérodémie systémique .....	108
6.2.1.	Atteinte rénale interstitielle .....	108
6.2.2.	La Glomérulonéphrite.....	108
6.2.3.	Atteinte rénale d'origine iatrogène .....	109
7.	L'Atteinte ostéo-articulaire.....	109
8.	L'atteinte musculaire.....	112
9.	L'atteinte neurologique .....	113
10.	L'atteinte oculaire .....	114
11.	L'atteinte thyroïdienne .....	114
11.1.	Thyroïdite auto-immune (TAI) .....	114

11.2.	La maladie de Basedow .....	115
11.3.	Cancer de la thyroïde .....	116
12.	Sclérodémie systémique et cancer.....	116
V.	EXAMENS PARACLINIQUES .....	117
1.	Le syndrome inflammatoire .....	118
2.	Profil immunologique.....	118
2.1.	Les anticorps spécifiques de la SCS .....	118
2.2.	Les anticorps associés à la SCS .....	122
3.	La Capillaroscopie unguéale .....	126
4.	Examens complémentaires à réaliser dans la sclérodémie systémique.....	128
VI.	TRAITEMENT .....	129
1.	Traitements du phénomène de Raynaud .....	130
2.	Mesures non pharmacologiques .....	130
3.	Traitements pharmacologiques .....	131
3.1.	Inhibiteurs calciques.....	131
3.2.	Analogue de la prostacycline .....	131
3.3.	Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5: sildénafil, tadalafil, vardenafil.....	132
3.4.	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.....	132
3.5.	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	132
3.6.	Un antisérotoninergique .....	132
4.	Traitement des ulcères digitaux .....	132
4.1.	Traitement local .....	132
4.2.	Traitement médicamenteux .....	133
4.1.1.	Les inhibiteurs calciques .....	133
4.1.2.	Les antiagrégants plaquettaires.....	134
4.1.3.	Les analogues de la prostacycline.....	134
4.1.4.	Antagoniste des récepteurs de l'endothéline: bosentan.....	134
4.1.5.	Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : sildénafil .....	135
4.3.	Traitement préventif des récurrences d'ulcérations.....	135
5.	Traitement de la sclérose cutanée .....	136
5.1.	Méthotrexate.....	136
5.2.	Cyclophosphamide .....	137
5.3.	Mycophénolate mofétil (MMF) .....	137
6.	Traitement des atteintes de l'appareil locomoteur .....	138
6.1.	Atteintes articulaires et périarticulaires .....	138
6.2.	Atteintes musculaires .....	138
7.	Traitement de la pneumopathie infiltrante diffuse.....	139
7.1.	Traitements symptomatiques.....	139
7.2.	Traitements de fond .....	140

7.2.1.	Le cyclophosphamide.....	140
7.2.2.	Azathioprine .....	142
7.2.3.	Le mycophenolate mofetil .....	142
7.2.4.	CORTICOTHERAPIE.....	143
7.3.	LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE :.....	144
8.	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).....	144
8.1.	Les mesures générales .....	145
8.2.	TRAITEMENT CONVENTIONNEL .....	145
8.3.	Les traitements médicamenteux spécifiques .....	147
8.3.1.	Antagonistes de récepteurs de l'endothéline .....	147
8.3.2.	Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) .....	148
8.3.3.	Stimulateur de la guanylate cyclase soluble .....	148
8.3.4.	Analogues de la prostacycline et agoniste du récepteur de la prostacycline 149	
8.3.5.	LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES .....	151
8.4.	TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	152
VII.	TRAITEMENT DES ATTEINTES CARDIAQUES .....	156
1.	Péricardite.....	156
2.	Prise en charge thérapeutique des troubles du rythme et de la conduction.....	156
2.1.	Atteinte myocardique .....	157
VIII.	TRAITEMENT DE LA CRISE RENALE SCLERODERMIQUE.....	158
1.	Traitement préventif .....	158
2.	Traitement curatif .....	158
IX.	TRAITEMENT DES ATTEINTES DIGESTIVES .....	159
1.	OEsophagite et troubles moteurs oesophagiens.....	159
2.	Gastroparésie (douleurs abdominales et vomissements retardés).....	160
3.	Estomac pastèque .....	161
4.	Atteinte intestinale.....	161
5.	Atteinte colique.....	162
6.	Prolapsus rectal et incontinence anale .....	163
7.	Dénutrition .....	163
X.	PRONOSTIC .....	164
1.	Selon la forme clinique .....	164
2.	En fonction des manifestations cliniques .....	165
3.	Evaluation du risque et taux de survie au cours de la sclérodémie systémique ....	168
<b>CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE.....</b>		<b>169</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>		<b>170</b>
I.	PATIENTS ET METHODES.....	171

1.	Type d'étude.....	171
2.	Lieu de l'étude .....	171
3.	Durée.....	171
4.	Population cible .....	171
5.	Critères d'inclusion .....	171
6.	Critères d'exclusion .....	171
7.	Limites de l'étude.....	171
II.	METHODOLOGIE .....	172
1.	Recueil des données.....	172
2.	Saisie et analyse statistique .....	176
III.	RESULTATS .....	177
1.	Profil épidémiologique .....	177
1.1.	Répartition des patients selon le sexe .....	177
1.2.	Répartition des patients selon l'âge .....	178
1.3.	Répartition selon l'origine géographique .....	178
1.4.	Répartition selon le niveau socio-économique .....	179
1.5.	Répartition des patients selon les antécédents .....	180
2.	Données de l'histoire de la maladie .....	181
2.1.	Répartition selon le motif d'hospitalisation .....	181
2.2.	Les circonstances de découverte chez les patients .....	182
2.3.	Délai moyen du diagnostic .....	183
3.	Étude clinique .....	183
3.1.	Manifestations générales .....	183
3.2.	Répartition selon les types d'atteintes.....	184
3.2.1.	Signes dermatologiques .....	185
3.2.2.	L'atteinte osteo-articulaire .....	189
3.2.3.	Signes digestifs.....	189
3.2.4.	Signes respiratoires.....	190
3.2.5.	Signes cardiaques .....	191
3.2.6.	Atteinte rénale .....	191
4.	Données para cliniques .....	192
4.1.	Paramètres biologiques de la sclérodémie systémique à l'admission.....	192
4.1.1.	Hémogramme : .....	192
4.1.2.	Bilan inflammatoire .....	192
4.1.3.	Bilan hépatique: .....	193
4.1.4.	Bilan immunologique : .....	194
4.1.5.	Le bilan hormonal thyroïdien et anticorps antithyroïdien .....	196
4.1.6.	Sérologie : (Syphilitique, HVC, HVB, VIH) .....	196
4.2.	Bilan radiologique .....	196

4.2.1.	Radiographie standard .....	196
4.2.2.	TDM thoracique : .....	198
4.2.3.	Radiographie articulaire : .....	200
4.3.	Explorations fonctionnelles respiratoires .....	201
4.4.	L'électrocardiogramme (ECG) .....	201
4.5.	Echo cœur / Doppler .....	202
4.6.	La fibroscopie œsogastroduodénale : .....	203
4.7.	Électromyogramme .....	204
4.8.	Capillaroscopie périunguëale.....	204
4.9.	Bilan histopathologique .....	205
4.9.1.	Biopsie cutanée .....	205
4.9.2.	Biopsie musculaire .....	205
4.10.	Sclérodémie systémique et maladies auto-immunes .....	205
5.	Prise en charge thérapeutique .....	206
5.1.	Bilan pré thérapeutique.....	206
5.2.	Traitements administrés .....	206
5.2.1.	Traitement Médical .....	206
5.2.2.	Traitement chirurgical .....	207
5.2.3.	Autres traitements.....	209
6.	Evolution.....	210
IV.	DISCUSSION .....	213
1.	Profil épidémiologique des patients.....	213
1.1.	Fréquence et prévalence .....	213
1.2.	Sexe .....	215
2.	Âge.....	217
3.	Délai moyen de diagnostic .....	217
4.	Manifestations cutané-muqueuses et vasculaires.....	217
4.1.	La Sclérose cutanée .....	217
4.2.	Le syndrome de Raynaud .....	218
4.3.	L'ulcération digitale .....	218
4.4.	La sclérodactylie .....	219
4.5.	Télangiectasie .....	219
4.6.	Troubles pigmentaires.....	220
5.	La capillaroscopie unguëale.....	221
6.	L'atteinte ostéo-articulaire: .....	222
6.1.	L'atteinte ostéo-articulaire sur le plan clinique.....	224
6.2.	Manifestations musculaires.....	225
7.	Atteintes digestives.....	226
8.	Les aspects endoscopiques et histologiques .....	228



9. Atteinte pleuro pulmonaire .....	229
10. Atteinte cardiaque .....	241
11. Manifestations rénales .....	245
12. Les autres données para cliniques .....	247
13. Sclérodémie systémique et maladies auto-immunes.....	252
14. Prise en charge thérapeutique .....	253
15. Les antiagrégants plaquettaires.....	256
16. Traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).....	257
17. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).....	257
18. Evolution .....	260
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>264</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>266</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>275</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>284</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AAN</b>	Anticorps Antinucléaires
<b>Ac</b>	Anticorps
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AMM</b>	Autorisation de mise au marché
<b>ANCA</b>	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
<b>anti-ARN</b>	Anticorps anti acide ribonucléique
<b>anti-eIF2B</b>	Anti-Eukaryotic translation initiation factor 2B,
<b>anti-hUBF</b>	Human up Stream-binding factor),
<b>anti-NOR 90</b>	Anticorps anti -nucleolus-organizing regions
<b>anti-PM / Scl</b>	Anticorps anti polymyosite -sclérodémie
<b>anti-Scl70</b>	anticorps anti-topoisomérase ou anti-Scl70
<b>anti-SSA/Ro</b>	Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A
<b>anti-SSB</b>	Anti-Sjogren's Syndrome B
<b>anti-Th</b>	anticorps anti tyrosine hydroxylase
<b>anti-U3-RNP</b>	The Clinical Relevance of Antifibrillar
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>BAFF</b>	B-cell activating factor
<b>BPCO</b>	La bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CD4</b>	Cluster of Differentiation 4
<b>CPK</b>	Créatinine phosphokinase
<b>CYC</b>	cyclophosphamide
<b>IL-4</b>	Interleukine 4
<b>ESC/ERS</b>	European Society of Cardiology /European Respiratory Society

<b>ETA</b>	récepteur A de l'endothéline
<b>EULAR</b>	The European League Against Rheumatism
<b>Gamma-GT</b>	Gamma-glutamyltranspeptidase
<b>GIT</b>	Gastro-intestinale
<b>HB</b>	Hémoglobine
<b>HRCT</b>	High-resolution computed tomography
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>Ig IV</b>	Immunoglobuline intra veineux
<b>IPD</b>	interphalangienne distale
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LED</b>	LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ
<b>LES</b>	Lupus Erythémateux Systémique
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>MCP</b>	Monocyte chemoattractant protein
<b>NFS</b>	numération de la formule sanguine
<b>PLOD2</b>	Procollagen-Lysine, 2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 2
<b>PM</b>	Polymyosite
<b>ScS-HAP</b>	Sclérodémie systémique-Hypertension artérielle pulmonaire
<b>SGOT</b>	Aspartate aminotransférase
<b>SGPT</b>	Alanine-Amino-Transférase
<b>SLS-I</b>	Scleroderma Lung Study
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor alpha
<b>VD</b>	Ventricule droit
<b>VG</b>	Ventricule gauche
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VS</b>	Vitesse de sédimentation

## LISTE DES FIGURES

**Fig 1** : Lésions à différents stades de la sclérodémie. [754]

**Fig 2**: Voie de signalisation de TGF- $\beta$  par les protéines Smad [33]

Facteurs pouvant participer aux dysfonctionnements des fibroblastes

**Fig 3** : Interactions entre fibroblastes, cellules endothéliales (CE) et lymphocytes d'après les travaux expérimentaux actuels dans la sclérodémie systémique [33]

**Fig. 4** : Arbre décisionnel pour le diagnostic de sclérodémie très précoce selon le groupe EUSTAR [94]

**Fig. 5** : Phénomène de Raynaud : phase syncopale [92]

**Fig. 6** : Phénomène de Raynaud en phase cyanotique [91]

**Fig. 7** : Phénomène de Raynaud avec sclérodactylie [92]

**Fig 8** : Mains en griffe avec hypo pigmentation en mouchetures [104]

**Fig. 9** : Sclérose cutanée des avant-bras avec doigts boudinés à droite [99]

**Fig. 10** : Sclérose cutanée du dos et des cuisses chez un patient atteint de sclérodémie systémique diffuse [91]

**Fig. 11** : Sclérodémie à début aigu œdémateux [91]

**Fig. 12** : Aspect de visage sclérodémique [100]

**Fig.13** : Score de Rodnan modifié : évaluation de l'extension cutanée [102]

**Fig 14** : Ulcère pulpaire au cours d'une sclérodémie systémique [91]

**Fig 15** : Ulcère digital infecté. [107]

**Fig 16** : Cicatrices cupuliformes de la pulpe du troisième doigt [91]

**Fig 17** : Calcifications sous-cutanées. [91]

**Fig. 18** : Télangiectasies au cours de la sclérodémie systémique [165]

**Fig. 19** : Télangiectasies cutanées pseudotumorales de la main droite chez un patient présentant une sclérodémie systémique diffuse [114]

**Fig. 20** : Fibrose diffuse de la muqueuse buccale et labiale [100]

**Fig. 21** : patiente sclérodémique. La microstomie mesurée par la distance entre les commissures labiales [165]

**Fig. 22** : TDM abdominal avec contraste oral chez une patiente atteinte de SCS montre une profonde dilatation du tiers inférieur distal de l'œsophage avec dilatation de 30 mm et couche de contraste intraluminal [148]

**Fig. 23** : Œsophagogastroduodenoscopie dans la sclérodémie systémique. RGO, Classification de Los Angeles stade A [139]

**Fig. 24** : Œsophagogastroduodenoscopie dans la sclérodémie systémique. RGO, Classification de Los Angeles stade C [139]

**Fig. 25** : Ectasies vasculaires de l'antré gastrique observée chez un patient avec sclérodémie systémique [189]

**Fig. 26** : Images d'un patient atteint de (SCS) montrant une pseudo-obstruction intestinale sur une radiographie simple (A) et en coupe transversale sur TDM [148]

**Fig. 27** : (A) Une radiographie thoracique montrant un pneumopéritoine dans les régions sous-diaphragmatiques bilatérales (flèches). (B) Un abdomen sans préparation montrant plusieurs boucles dilatées de l'intestin grêle (flèches) [206]

**Fig. 28** : TDM chez un patient sclérodémique (A) Une pneumatose étendue comprenait à la fois les poches d'air sous-muqueuses et sous-séreuses (flèche blanche) et l'air extraluminal (flèche noire). (B) Un air intramural circonférentiel (sous-muqueux et sous-séreux) dans le côlon droit proximal (flèche blanche fine), de même que le pneumopéritoine (flèche blanche épaisse) [213]

**Fig. 29** : perte des haustrations dans la branche ascendante du gros intestin chez un patient sclérodémique [148].

**Fig. 30** : TDM-HR chez un patient atteint de sclérodémie systémique présentant

des micronodules basales prédominantes et des opacités en verre dépoli [A 188].

**Fig. 31** : TDM–HR chez un patient atteint de sclérodémie systémique présentant Fibrose débutante en rayon de miel, bronchectasies, bulle d'emphysème

**Fig.32** : Arbre décisionnel pour le diagnostic d'une hypertension pulmonaire [349]

**Fig.33** : aspects radiographiques typiques du SCS associant l'arthrite érosive des articulations IPP et IPD (flèches blanches), calcinose sous cutanée (hachtage) et acro–ostéolyse (astérisque). [447]

**Fig. 34** : Vidéocapillaroscopie **A)** chez un sujet sain avec aspect «en palissade» des capillaires, qui apparaissent généralement en forme d'épingle à cheveux; **B)** chez une patiente atteinte de sclérose systémique limitée, avec de nombreux mégacapillaires.

**Fig 36** : Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

**Fig 37** : Traitement de la crise rénale sclérodermique [606]

**Fig 38** : Répartition des patients selon le sexe

**Fig 39**: répartition des patients selon l'origine

**Fig 40**: Répartition selon le type de couverture sociale.

**Fig 41**: Répartition des patients selon Les principaux motifs d'hospitalisation

**Fig 42** : Les circonstances de découverte chez les patients de notre série

**Fig 43** : Répartition des manifestations générales chez les patients.

**Fig 44** : Atteintes systémiques trouvées dans notre série.

**Fig 45** : Mains sclérodermiques : Ulcérations pulpaire avec destruction des phalanges distales, les doigts sont boudinés, effilés. La peau est pâle mince, lisse et adhérente, impossible à pincer chez une patiente de notre série.

**Fig 46**: Visage sclérodermique : visage figé sans mimique, momifié avec un nez

effilé, des lèvres rigides entourées de plis radiés avec limitation de l'ouverture de la bouche et un déchaussement des dents et effacement des rides du front chez une patiente de notre série.

**Fig 47** : Achromie pigmentaire sur sclérose cutanée en botte chez une patiente de notre série.

**Fig 48** : perturbations du bilan hépatique chez les patients de notre série

**Fig 49** : Résultat du bilan thyroïdien réalisé chez les patients de notre série

**Fig 50** : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale

**Fig 51** : TDM thoracique objectivant un épaississement des septasinterlobulaire avec des images en rayon de miel basal bilatéral chez une patiente de notre série.

**Fig 52** : aspect de la TDM en faveur d'une chondrocalcinose du poignet

**Fig 53** : Pourcentage des différents aspects endoscopiques et histologiques trouvés

**Fig 54** : Résultats de la capillaroscopie chez les patients de notre série

**Fig 55** : Répartition des patients selon leur évolution.

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1** : Critères de classification ACR/EULAR (American college of rheumatology et European league against rheumatism) définis en 2013 pour la sclérodémie systémique [593]

**Tableau 2** : Définitions des hypertensions pulmonaires [633]

**Tableau 3** : Principales manifestations cliniques et biologiques de la crise rénale sclérodémique. [416]

**Tableau 4** : Manifestations articulaires de la sclérodémie systémique [447]

**Tableau 5** : Prévalence, sous-ensemble cutané et atteinte des organes associés aux anticorps spécifiques de SCS [508]

**Tableau 6** : Contre-indications absolues ou relatives à la transplantation pulmonaire (/cardiaque) au cours de la sclérodémie systémique

**Tableau 7** : Facteurs pronostiques des atteintes systémiques au cours de la sclérodémie systémique

**Tableau 8** : Prédicteurs de faible survie dans le modèle à variables multiples [605]

**Tableau 9** : Répartition des antécédents chez la population étudiée.

**Tableau 10** : Répartition des atteintes systémiques chez la population étudiée.

**Tableau 11** : Manifestations dermatologiques de la sclérodémie systémique chez les patients de notre série.

**Tableau 12** : répartition des manifestations rhumatologiques

**Tableau 13** : Manifestations digestives chez les patients de notre série

**Tableau 14** : les signes fonctionnels et physiques des atteintes pleuro pulmonaires trouvées dans notre série

**Tableau 15** : Répartition des patients selon la présence de syndrome inflammatoire

**Tableau 16** : Description des aspects d'anticorps antinucléaires chez les patients

**Tableau 17** : Titre des anticorps AAN trouvés chez les patients de notre série



**Tableau 18** : Autres auto-anticorps trouvés chez les patients de notre série

**Tableau 19** : Aspects radiologiques observés à la radiographie thoracique

**Tableau 20** : Aspects radiologiques à la TDM thoracique observés chez nos patients

**Tableau 21** : Répartition des anomalies radiologiques de la main.

**Tableau 22** : Anomalies électro cardiographiques chez les patients de notre série.

**Tableau 23** : Données de l'échocardiographie chez les patients de notre série.

Fréquence des formes cliniques de la sclérodémie systémique selon les séries

**Tableau 24** : Traitement de la sclérodémie systémique.

**Tableau 25** : Fréquence des manifestations cutanéomuqueuses au cours de la sclérodémie systémique selon les séries

**Tableau 26** : Comparaison du sex-ratio de la sclérodémie systémique selon les séries

**Tableau 27** : Fréquence des manifestations ostéoarticulaires au cours de la sclérodémie systémique selon les séries

**Tableau 28** : Fréquence des manifestations musculaires au cours de la sclérodémie systémique selon les séries.

**Tableau 29** : Fréquence des manifestations musculaires au cours de la sclérodémie systémique selon les séries.

**Tableau 30** : Résumé comparatif des manifestations digestives au cours de la ScS.

**Tableau 31** : Les aspects endoscopiques et histologiques selon les séries

**Tableau 32** : Fréquences comparées des lésions scanographiques lors de la PID

**Tableau 33** : Résumé comparatif des pneumopathies interstitielles PINS et des UIP

**Tableau 34** ; récapitulatif des atteintes pulmonaires (calcul sur une base de 7patients)

**Tableau 35** : Quelques spécificités des 3 patients atteints de L'HTAP

**Tableau 36** : Fréquences comparées des troubles de conduction cardiaque

**Tableau 37** : Fréquences comparées des manifestations cardiaques

**Tableau 38** : Manifestations rénales comparées

**Tableau 39** : Anomalies biologiques comparées

**Tableau 40** : Fréquence comparée des anticorps antinucléaires selon les pays

**Tableau 41** : Les traitements administrés selon les séries

**Tableau 42** : L'évolution des patients selon les séries.

**Tableau 43** : Recommandations de traitement de la sclérodémie selon le PND 2017

# INTRODUCTION

La sclérodémie systémique (ScS) est une connectivite multisystémique rare caractérisée par un processus de fibrose et une vasculopathie.

C'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 [446, 583].

La sclérodémie touche toutes les populations avec des variations interethniques et géographiques [2, 584, 585]. Affectant environ 4,5 à 30 personnes/million d'habitants/an [586], elle touche avec prédilection les femmes, essentiellement entre 40 et 60 ans [587].

Même si la physiopathologie de cette maladie est encore incertaine, de grands progrès ont été faits ces dernières années. Cette pathologie se caractérise par une dysfonction des cellules endothéliales (CE) et des fibroblastes et par une auto-immunité. Certaines prédispositions génétiques et expositions environnementales ont été suggérées pour expliquer, en partie, ces dysfonctionnements cellulaires mais le poids exact de ces facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement de la maladie demeure controversé. [1]

Le terme sclérodémie regroupe plusieurs entités dont les symptômes et le mode d'évolutivité sont totalement différents :

- La sclérodémie localisée, strictement cutanée, encore appelée Morphée, sans atteintes viscérales sous-jacentes, non étudiée ici.
- Les sclérodémies systémiques (ScS) diffuses ou limitées, dont les atteintes viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital, et qui feront l'objet de notre travail.

Sur le plan clinique, la maladie est marquée par une grande hétérogénéité, ce

qui suggère de grandes variations dans les mécanismes physiopathologiques. 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 [588] ; 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 [589].

En pratique courante, le diagnostic est essentiellement clinique, supporté par un bilan paraclinique général qui a pour but de faire le bilan des atteintes systémiques et de mettre en évidence d'éventuelles pathologies auto-immunes associées, La pratique de la capillaroscopie unguéale est importante afin d'objectiver des lésions histologiques caractéristiques de la maladie.

La place du bilan immunologique est incontournable dans la démarche diagnostique de la sclérodémie du fait de son intérêt diagnostique et également pronostique [507].

La ScS est responsable d'une réduction significative de la survie, en particulier dans les formes diffuses au cours desquelles les atteintes viscérales sont plus fréquentes [273]. Les PID et l'HTAP constituent actuellement les deux premières causes de décès au cours de la ScS [267].

A partir de ces données il nous est apparu intéressant d'analyser les observations de ScS colligées dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période allant du 2008 au septembre 2018 afin de tracer le profil épidémiologique, clinique, histologique, biologique, thérapeutique et évolutif des différents types de sclérodémie systémique (limitée et diffuse).

# CHAPITRE I : PARTIE THÉORIQUE

## I. Historique :

De nombreux auteurs [753] décrivent, depuis des temps très anciens des cas de sujets atteints de dermatoses compatibles avec le diagnostic de sclérodémie : HIPPOCRATE (460–370), GALEN (131–201) qui parlent de « blanche pâleur, de dureté et épaissement de la peau, de la difficulté à se réchauffer » ou encore de DIEMERBROEK (1673) qui parle d'une « femme dont la peau était dure comme la membrane tendue d'un tambour de guerre ».

Mais la première description convaincante de la sclérodémie était trouvée dans une monographie de CARLO CURZIO, publiée à Naples en 1753 ; puis à Londres sous le titre de « An Account of an extraordinary disease of the skin and its cure ».

Il faut attendre 1847 pour que le Dr. ELIE GINTRAC, professeur de clinique de l'école de médecine de Bordeaux, crée le terme de sclérodémie qui ; dit-il, « ne serait être confondue avec le scléroedème aigu ».

De nombreux ouvrages sur la sclérodémie vont être publiés vers la deuxième moitié du XIXème siècle :

- ADDISON, en 1854, parle de la sclérodémie localisée ou circonscrite, qu'il nomme « vraie kéloïde ».
- ERASMUS WILSON, en 1857, parle de « Morphée » qui, pour lui, est un vestige de la Lèpre, modifiée par le climat ou la transmission héréditaire.
- RAYNAUD, en 1865, décrit des phénomènes vasculaires particuliers : « dans l'espace d'une heure, on voit les doigts changer de plusieurs fois de couleurs, celle qui domine est une teinte d'une gris vert pâle. Mais par moment, par exemple le matin, lorsque le malade vient de se laver, ou sous l'influence du froid, les mains et les poignets prennent une couleur noirâtre, que le malade compare, avec un peu d'exagération sans doute à

la couleur de son habit ».

- H.WEBER, en 1878, décrit la calcinose accompagnant cette affection.
- MONRO revoit en 1899, 180 cas de syndrome de Raynaud, et retrouve une tendance plus ou moins marquée à la sclérodémie chez 13 malades, toutes, des femmes.
- BUSHKE, en 1900, décrit une sclérodémie. Mais la plupart des auteurs de cette époque considère la sclérodémie comme une maladie strictement cutanée et de bon pronostic.

La première partie du XXème siècle va voir se multiplier les publications sur les formes systémiques de la sclérodémie systémique :

- THIBIERG et WEISSENBACH, en 1910, décrivent pour la première fois les lésions articulaires rencontrées dans la ScS.
- MATSUI en 1924, décrit pour la première fois des atteintes viscérales, que reprendront en 1941 MURPHY, KRAININ et GERSON pour les poumons, en 1943 WEISS, STEAD, WARREN et BAILEY pour le cœur, en 1944 HALE et SCHATKZI pour le tractus gastro-œsophagien, en 1952, MOORE et SHEEHAN pour les reins.

C'est GOETZ, en 1945, qui propose le terme « Progressive Systemic Sclérosis » (PSS). Ces dernières années ont vu se développer les études épidémiologiques, étiologiques, biochimiques, immunologiques, génétiques, histologiques et cliniques sur la sclérodémie.

En 1961, les statistiques de TUFFANELLI et WINKELMANN portant sur 727 malades, la création en 1967, par l'OMS, à l'hôpital COCHIN (Paris) du centre international de référence pour l'étude des maladies du tissu conjonctif ou tiendra le symposium de 1969. C'est cette année, que BARNETT et CONVENTRY essaieront de classer la sclérodémie [115] et qu'EMERIT analysera les anomalies



chromosomiques de la sclérodémie [752].

Enfin RYCKEWAERT fera une mise à jour en 1974. C'est dans les années 1970 que de nombreux auteurs vont se pencher sur l'analyse des cas de sclérodémies familiales.

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE :**

La physiopathologie de la sclérodémie reste assez complexe et probablement plurifactorielle. En effet les patients atteints de cette maladie présentent tous une fibrose de la peau et de différents organes internes, une vasculopathie systémique et des anomalies de l'immunité innée et adaptative.

Le stress oxydatif semble jouer un rôle important dans la maladie. Il semble en effet impliqué très précocement dans le développement de la fibrose, de la vasculopathie et dans les anomalies de la tolérance immunitaire observées chez tous les patients, bien que l'expression de la maladie soit très hétérogène. Ce stress semble influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. [1]

### **1. Facteurs de risques identifiés ou supposés**

#### **1.1. Facteurs génétiques**

Bien que la ScS soit considérée comme une maladie multifactorielle complexe, des données convergentes ont montré une susceptibilité génétique. Tout d'abord, une agrégation familiale.

Le plus grand facteur de risque de développer une ScS mis en évidence au cours de ces dernières années semble être la présence d'antécédents familiaux de ScS. Dans la population indienne Choc-taw, la prévalence s'élève à près de 660 par million d'habitants, alors qu'elle se situe entre 30 et 240 par million d'habitants dans le reste du monde [2].

Effectivement, un nombre de cas plus élevé chez les apparentés au premier

degré d'un malade que dans la population générale a pu être mis en évidence. À partir de 703 familles américaines dont 11 multiplex pour la ScS, un risque pour les apparentés de premier degré proche de 13 a été défini avec un taux de récurrence à 1,6 contre 0,026 % dans la population générale [3]. Pour les frères et sœurs, le risque est estimé à 15 (10 à 27 selon les cohortes). [4]

Cependant, une faible concordance de survenue de la maladie entre jumeaux mono et dizygotes suggère que d'autres facteurs tels que des facteurs épigénétiques et environnementaux soient impliqués [5].

De plus, plusieurs polymorphismes ou variantes de certains gènes impliqués dans la régulation de la fibrose ainsi que dans la vasculopathie ont été identifiés comme contributeur au risque de développer la maladie chez un individu.

Des polymorphismes au sein de plusieurs gènes impliqués dans la régulation de la fibrose ainsi que dans la vasculopathie ont été identifiés tels que les gènes TGF- $\beta$ , FBN1 (codant pour fibrille 1), CTGF (codant pour le Connective Tissue Growth Factor(CTGF)), KCNA5 (codant pour un canal potassique voltage dépendant) ou bien UPAR (codant pour Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor) [38]. Environ 45 loci semblent impliqués, certains sont également associés à d'autres maladies auto-immunes.

### **1.2. Facteurs épigénétiques**

Des modifications épigénétiques ont été mises en évidence dans la ScS, principalement à type de méthylation de l'ADN. Ces modifications ont été observées notamment au niveau des gènes régulant la synthèse de collagène, la signalisation du TGF- $\beta$ , ou l'activation des lymphocytes T (LT) [6].

### **1.3. Facteurs environnementaux**

Plusieurs facteurs toxiques et infectieux ont été incriminés dans le déclenchement de la sclérodémie.

Le rôle de **la silice** dans la pathogénie de la ScS est connu depuis longtemps avec notamment une prévalence élevée de la maladie chez les tailleurs de pierre et les ouvriers des mines d'or. Erasmus rapporte pour la première fois en 1957 la survenue de cas de ScS chez des ouvriers exposés à la silice (mines d'or). Cette association est appelée syndrome d'Erasmus. [7]

La silice est toxique sous sa forme cristalline libre (le quartz, la cristobalite, la tridymite), elle représente le principal facteur de risque extérieur de développer une ScS. La silice est pourvoyeuse de radicaux libres oxygénés [8].

L'imputabilité de la silice sur la survenue de la Scs est actuellement reconnue au tableau 25 bis des maladies professionnelles.

Le risque de développer une Scs avec une exposition à la silice est estimé avec un Odds Ratio (OR) de 2.81 (95%CI 1.86–4.23;  $p \leq 0.001$ ) dans 15 études cas-témoins et un risque relatif (RR) estimé à 17.52 (95%CI 5.98–51.37;  $p \leq 0.001$ ) dans 4 études de cohorte [9].

L'imputabilité **des solvants organiques** par voie inhalée ou percutanée a été démontré dans le cadre d'une méta-analyse mais sans qu'aucun solvant ne soit précisément mis en cause [10], mais elle n'est, pour le moment, pas reconnue comme maladie professionnelle.

Une méta-analyse réalisée en 2001 retrouvait un risque relatif combiné de 2.91 de ScS en cas d'exposition à des solvants et un risque relatif de 3.14 pour les études cas témoins [11].

Une autre méta-analyse réalisée en 2007 concluait à un risque relatif de 2.4 (95%, CI 1.7–3.4) avec un risque relatif plus élevé chez les hommes (RR 3, 95 % CI 1.9–4.6) que chez les femmes (RR 1.8, 95 % Ci 1.5–2.1) [12].

En revanche, l'imputabilité **des prothèses mammaires** siliconées a été infirmée [13]. Concernant le rôle **d'agents infectieux**, une similitude entre la

protéine UL70 du **virus cytomégalovirus (CMV)** et l'ADN topoisomérase 1, cible antigénique des anticorps anti-Scl70 a été montrée [14], ainsi qu'une homologie de structure entre la protéine UL94 du CMV et une protéine membranaire (NAG 2) exprimée par les fibroblastes et les CE humains [15]. Il a été démontré que des anticorps anti-UL94 étaient capables, d'une part, d'entraîner une apoptose des CE, et d'autre part, d'induire la transcription de molécules d'adhésion de cytokines, de TGF- $\beta$  et de CTGF par les fibroblastes [16].

En analysant la détection de l'ADN du **Human parvovirus 368 (B19V)**, le génotypage et l'expression virale. L'ADN B19V a été détecté dans des biopsies cutanées de 39 patients sur 49 atteints de Scs et de 20 patients sur 28. La moelle osseuse a été positive chez 17/29 patients sclérodermiques, et 0/10 témoins en bonne santé. Le génotype 1 était plus fréquent dans la peau et la moelle osseuse chez les patients que chez les témoins. [17]

La persistance simultanée de 2 génotypes a été détectée dans des échantillons de peau de ScS et de moelle osseuse, jamais chez les témoins. L'ARNm viral de la protéine de capsid a été détecté dans la peau de patients de génotype 1 positif et non dans les peaux témoins.

#### **1.4. Rôle du microbiote**

Une dysbiose (Des anomalies de l'équilibre du microbiote) est favorisée par L'atteinte de la motricité digestive et la prolifération microbienne, fréquentes dans la ScS [18]. Cette dysbiose pourrait participer à la ScS comme au développement d'autres maladies auto-immunes [19].

Volkman et al ont mis en évidence des différences concernant le microbiote chez 17 patients sclérodermiques comparé à des sujets sains [20]. Une autre étude de volkman et al a mis en évidence des aberrations spécifiques dans le microbiote chez des patients atteints de ScS provenant de deux cohortes distinctes sur le plan

géographique et ethnique. Ces résultats suggèrent que la dysbiose GIT pourrait être une caractéristique pathologique de l'état de maladie de ScS. [21]

Andréasson et al ont également montré que la dysbiose chez les patients sclérodermiques était non seulement fréquente mais également précoce dans la maladie [22]. Ces études ont objectivé un déficit en *Faecalibacteriumprausnitzii* dans la flore digestive des patients, bactérie ayant un rôle immunorégulateur.

## **2. Rôle des cellules endothéliales.**

L'atteinte vasculaire joue un rôle majeur dans la pathogénie de la ScS, et précède les autres signes cliniques dans la majorité des cas [25]. Cette atteinte est impliquée dans Le syndrome de Raynaud lié à une microangiopathie présente dans plus de 90 %des ScS. Une macroangiopathie est également fréquente dans la ScS. [1]

Environ 10 % des patients développent une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et environ 5 % une microangiopathie rénale [23,24]. Ces altérations sont aussi impliquées dans les anomalies observées à la capillaroscopie, les télangiectasies, la dysfonction myocardique et l'ectasie vasculaire antrale gastrique. [25]

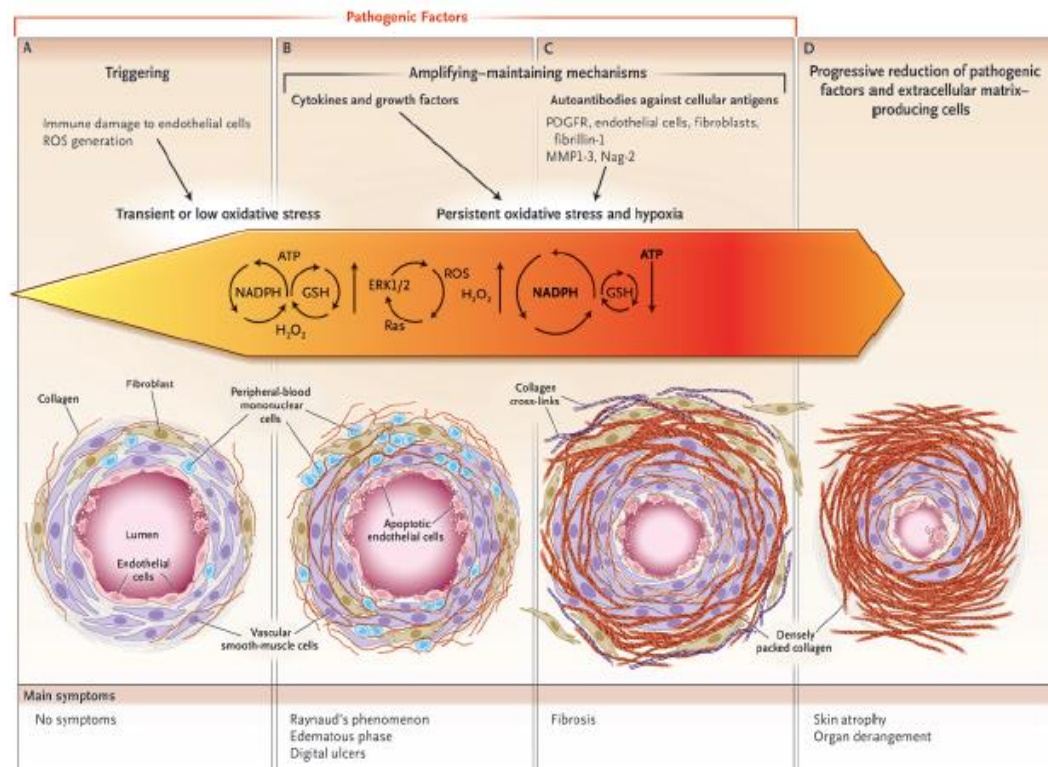
Les cellules endothéliales présentent des anomalies structurelles et fonctionnelles responsables d'un état de vasoconstriction, pro-adhésif et pro-coagulant [26].

L'apoptose des cellules endothéliales (CE) semble être l'atteinte la plus précoce, elle est responsable des anomalies fonctionnelles (intéressant la réponse inflammatoire, la coagulation et le tonus vasculaire) et structurales (portant sur le remodelage, angiogenèse et vasculogenèse). Son étiologie reste inconnue, cependant plusieurs facteurs ont été incriminés : génétiques, toxiques, infectieux, auto-immunes et métaboliques [27].

Les cellules endothéliales sont victimes d'une apoptose précoce. En réponse aux lésions endothéliales et l'infiltration leucocytaire de la paroi vasculaire, un remodelage vasculaire est entamé, ce remodelage est associé à une absence de prolifération endothéliale du fait de l'absence de précurseurs [28]

Dans la ScS on note une diminution du nombre de cellules progénitrices endothéliales circulantes dérivées de la moelle osseuse à la phase initiale de la maladie, ce qui pourrait participer à la vasculopathie [29]. D'autres études orientent plutôt vers une dysfonction [30] ou une apoptose précoce [31] de ces progéniteurs. De plus, les cellules progénitrices des patients exprimeraient préférentiellement des gènes leur conférant des propriétés inflammatoires et d'adhésion [32].

Cette réparation défectueuse va entraîner une prolifération de l'intima, une hypertrophie du média et une fibrose de l'adventice conduisant à une diminution de la lumière vasculaire voire une oblitération des vaisseaux et l'ischémie [33]. Cela va aggraver les phénomènes ischémiques et la production des radicaux libres, qui sont eux-mêmes cytotoxiques pour la cellule endothéliale, et ainsi de suite. L'activation de fibroblastes (médiée par le TGF- $\beta$ ) et leur différenciation en myofibroblastes avec la production excessive de la matrice extracellulaire ont été incriminées dans ce processus [25]. Voir figure



**Figure 1 : Lésions à différents stades de la sclérodémie. [754]**

A l'état normal, une ischémie tissulaire entraîne la libération de plusieurs facteurs de croissance dont le vascularendothelialgrowth factor (VEGF), qui initie la prolifération des CE et la formation de nouveaux vaisseaux. Cela n'est pas le cas chez les patients atteints de la ScS, des concentrations élevées de VEGF ont été mesurées dans le sérum de patients ScS et sont inversement corrélées à la présence d'UD, des crises rénales sclérodémiques et de l'HTAP [34,35] du fait d'un défaut de compensation responsable d'une perte accrue des capillaires.

La libération de quantité élevée de VEGF pourrait constituer un mécanisme physiopathologique intervenant dans la dérégulation de l'angiogénèse au cours de la ScS [36].

Le dysfonctionnement et les anomalies de l'homéostasie des CE entraînent une altération de la barrière physiologique endothéliale et des anomalies de régulation du tonus vasculaire. La souffrance des cellules endothéliales entraîne une microangiopathie qui se manifeste par des vasospasmes touchant à la fois les

capillaires, les artères de petit calibre et les artérioles.

Ces vasospasmes, lorsqu'ils sont prolongés, entraînent une anoxie aggravant celle induite par la fibrose. Ces anomalies microcirculatoires sont visibles à l'examen histologique et à l'examen capillaroscopique dès les stades initiaux de la maladie.

Après échec de l'angiogenèse, la vasculogenèse intervient comme ultime moyen de réparation des lésions endothéliales. Cependant au cours de la ScS, non seulement la structure de la moelle osseuse est altérée par les processus fibrotiques et réduction de la vascularisation, la reconnaissance des antigènes vasculaires libérés par les cellules apoptotiques, induit une réaction auto-immune dirigée contre les CE circulantes [37], ce qui pourrait expliquer le taux diminué de ces dernières chez les patients atteints de ScS [32], et par conséquent l'action manquante de la vasculogenèse.

### **3. Rôle des fibroblastes**

L'un des points clés au cours de la sclérodémie est une fibrose. Elle débute habituellement au niveau du derme profond le plus souvent aux extrémités et d'extension variable, mais elle peut toucher différents organes et entraîner leur défaillance.

Cette fibrose est liée à une dérégulation des fibroblastes et un défaut de dégradation de la matrice extracellulaire entraînant l'accumulation de cette matrice.

Au cours de la ScS, il existe une synthèse accrue de collagène par les fibroblastes principalement au niveau du derme, in vitro, les fibroblastes isolés au niveau des lésions cutanées chez les patients atteints de sclérodémie systémique sont capables de synthétiser, de manière autonome et en abondance, les fibres de collagène, les composants de la matrice extracellulaire et des protéines inhibitrices de la dégradation de celle-ci [39]. En plus de la synthèse exagérée de composants



de la MEC, un défaut de résorption et des modifications de la composition et de l'organisation de la MEC contribuent à sa progression.

Les dépôts de collagène, mais aussi d'acide hyaluronique, de glycosaminoglycanes ou de fibronectine, forment un tissu conjonctif épais et rigide qui détruit l'architecture d'origine et perturbe les fonctions du tissu.

L'extension de l'atteinte cutanée est proportionnelle à la synthèse de collagène. De plus, le dysfonctionnement des fibroblastes semble global, et non limité aux seules zones fibrosées [40].

Les fibroblastes du tissu fibreux acquièrent un phénotype particulier de myofibroblastes, Ces myofibroblastes sont positives pour l'alpha-actine du muscle lisse (alpha-SMA [smooth muscle actin]), produisent de grandes quantités de collagène [41] et résistent à l'apoptose. Elles sont issues de la différenciation des fibroblastes, mais également d'autres cellules telles que des péricytes capillaires ou les cellules endothéliales. [42]

La transformation des fibroblastes en myofibroblastes pourrait être favorisée par le défaut d'expression du facteur de transcription Fli-1 [43] et par certains auto-anticorps anti-fibroblastes dirigés contre le récepteur du Platelet Derived Growth Factor (PDGF) [44].

Une autre source de myofibroblastes a été évoquée avec l'implication possible de cellules progénitrices, normalement confinées dans la couche graisseuse adjacente au derme, qui pourraient se distribuer dans l'ensemble du derme lésionnel, perdre leurs marqueurs adipocytiques et exprimer des marqueurs de myofibroblastes [45].

Dans la ScS, il existe des anomalies de la cascade du Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Le TGF- $\beta$  est une cytokine stimulant la synthèse de collagène par les fibroblastes [46].

Dans la ScS, le TGF- $\beta$  semble jouer un rôle surtout dans l'induction de la fibrose plutôt que dans son maintien, notamment via une sécrétion accrue de CTGF [47]. De nombreuses équipes ont mis en évidence une production excessive de TGF- $\beta$  par les lymphocytes, les CE ainsi que les fibroblastes eux-mêmes chez les patients sclérodermiques [46]. D'autre part, les fibroblastes de ces patients présentent une expression accrue des récepteurs du TGF- $\beta$  de type I et II sur leur membrane pouvant participer à la dérégulation de la synthèse de collagène [48].

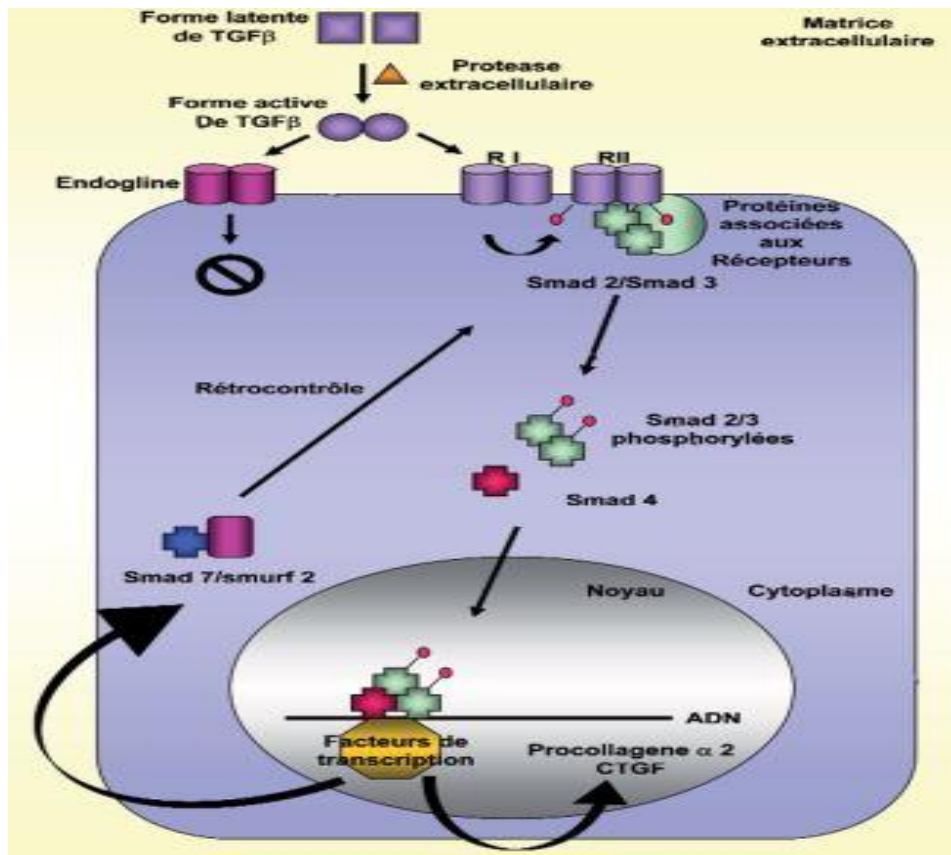
La transduction du signal après liaison du TGF- $\beta$  à ses récepteurs est également anormale, cette transduction induit un signal conduisant à la phosphorylation des protéines Smad 2 et Smad 3. Celles-ci s'associent alors à Smad 4 et migrent dans le noyau pour réguler la transcription du gène du pro-collagène [33,49] (Figure 2)

Mory et al ont montré qu'il existait une accumulation nucléaire anormale de smad3 dans les fibroblastes sclérodermiques et ce, même en l'absence de stimulation par le TGF- $\beta$ , ce qui entraîne une activation incontrôlée de la transcription du gène du pro-collagène [50]. Il existe également un défaut de régulation de la signalisation du TGF- $\beta$  lié à un défaut d'expression de la protéine Smad 7 qui joue un rôle inhibiteur [43].

Le fibroblaste produit des radicaux libres, impliquant sa prolifération et la synthèse de collagène, et des chémokines et cytokines qui font migrer les lymphocytes dans le derme [33,49]. De plus l'accumulation de collagène au niveau de la matrice extracellulaire est également favorisée par l'expression accrue d'ARNmessenger du gène PLOD2 qui entraîne une résistance à l'action des métalloprotéases [51,33].

Enfin, les fibroblastes des patients sclérodermiques ont une résistance à l'apoptose par un défaut du système Fas/Fas-ligand participant au maintien de la

fibrose [52].



**Figure 2: Voie de signalisation de TGF-β par les protéines Smad [33]**

### **Facteurs pouvant participer aux dysfonctionnements des fibroblastes**

En plus des anomalies intrinsèques des fibroblastes, et outre la dérégulation de la voie du TGF-β citée précédemment. Les cytokines jouent un rôle clé dans le dysfonctionnement des fibroblastes.

Les patients sclérodermiques ont des taux élevés d'IL-4 au niveau du plasma, ainsi qu'une expression accrue par les fibroblastes, les cellules mononucléées du sang périphérique et par certains lymphocytes T présents dans le derme, exprimant à la fois la molécule CD4 et la molécule CD8 [53].

Les fibroblastes de souris tight skin (Tsk1/+), souris développant spontanément une fibrose du derme, expriment le récepteur de l'IL-4 en grandes quantités et présentent une activation constitutive des voies de signalisation

intracytoplasmique de l'IL-4 [54]. Un traitement par Ac anti-IL-4 prévient le dépôt de collagène au niveau du derme, ce qui prouve le rôle de l'interleukine 4 dans la Pathogenèse de la fibrose [55]

En effet, il a été démontré que l'IL-4 stimule la croissance des fibroblastes et augmente le dépôt de collagène dans la matrice extracellulaire chez l'Homme. [1,56]

L'immunité adaptative participe également aux dysfonctionnements des fibroblastes, notamment en agissant sur l'environnement cytokinique [57]. Les Ac antifibroblastes ont été identifiés dans le sérum de patients sclérodermiques dans les années 1980 [58], et semblent plus fréquemment identifiés dans les formes diffuses de ScS.

Certains de ces anticorps antifibroblastes pourraient également jouer un rôle en induisant une production accrue de chimiokines pro-fibrotiques par les fibroblastes [59].

Les CE influent sur les fibroblastes notamment via la sécrétion de TGF- $\beta$  [60] et de VEGF [61] stimulant la synthèse de collagène. De plus, via l'action de TGF- $\beta$  et d'endothéline-1, certaines CE pourraient acquérir des propriétés fibroblastiques au cours d'une transition endothélio-mésenchymateuse et participer ainsi à la fibrose [62].

#### **4. Rôle de l'immunité :**

La ScS est habituellement classée parmi les maladies auto-immunes systémiques compte-tenu de la présence chez la majorité des patients d'auto-anticorps anti-nucléaires,

Cependant, le rôle de la plupart de ces auto-anticorps n'est pas établi dans la physiopathogénie de la maladie, l'auto-immunité semble plutôt être secondaire à des modifications antigéniques que directement à l'origine des lésions.

Des perturbations de l'immunité innée et acquise jouent un rôle clé dans la séquence pathogénique de la Scs. Des « signatures » inflammatoires sont trouvées dans les sites lésionnels, dont la peau et le poumon, et des perturbations du nombre et des fonctions des cellules immunitaires ont été mises en évidence [63].

Ainsi, chez les patients, une signature « interféron de type I » est bien caractérisée dans le sang circulant mais également les tissus lésés [63].

Récemment certains auto-anticorps ciblant différents récepteurs ont été mis en évidence dans des sous-groupes de patients et pourraient moduler la fonction des CE et/ou des fibroblastes. Les lymphocytes B (LB) [64], mais aussi certaines populations de lymphocytes T et des acteurs de l'immunité innée pourraient être impliqués.

#### **4.1. Anomalies des lymphocytes B**

Il existe au cours de la sclérodémie un défaut de l'homéostasie des LB avec une expression accrue de CD19 (stimulant le signal de B CellReceptor (BCR), et d'autre part, une expression diminuée de CD22, impliqué dans la régulation négative de CD19 [65].CD19 fait partie des molécules régulées par le B cell-Activating Factor (BAFF), une protéine de la famille de TNF $\alpha$  exerçant des fonctions essentielles dans la prolifération, l'activation et la survie des LB.

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 [66–68].La régulation de la survie des LB est altérée en raison d'un excès de production des facteurs de croissance BAFF et APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand).

La production de ces facteurs de croissance est corrélée à la concentration d'immunoglobulines sériques, à la sévérité de l'atteinte cutanée (pour BAFF) et à la survenue d'une atteinte pulmonaire (pour APRIL) [69,70].

De plus, chez les souris TSK-1/+ (souche développant spontanément une fibrose cutanée) les voies de signalisation intracytoplasmiques dépendant de CD19 sont constitutivement activées et le blocage de l'expression de CD19 entraîne une diminution du titre des auto-Ac sériques et de la fibrose cutanée [71,72]

#### **4.2. Anomalies concernant l'immunité cellulaire**

Les LT CD4+ activés qui siègent dans les zones périvasculaires du derme, au contact des fibroblastes, semblent impliqués dès la phase précoce de la maladie. Il a été mis en évidence une infiltration précoce des LT principalement de type CD4+ dans le derme des patients atteints de ScS [73], dont l'importance semble corrélée à la durée d'évolution de la maladie et au score de fibrose [74].

Sakkas et al. ont montré que l'expansion lymphocytaire T  $\alpha\beta$  dans le derme des patients sclérodermiques était oligoclonale et non polyclonale [75], laissant supposer le rôle possible d'un ou plusieurs antigènes du derme à l'origine de cette infiltration anormale des LT chez les patients atteints de ScS ; cependant aucun antigène n'a été identifié à l'heure actuelle.

Parmi les lymphocytes CD4+, les cellules de type Th2 (T helper 2), caractérisées par une prédominance de production d'IL-4 et d'IL-13, prédominent sur les cellules de type Th1. Ceci entraîne l'excès de production d'IL-4 et d'IL-13 [76].

L'IL-4 augmente la synthèse du collagène par les fibroblastes et l'expression de molécules d'adhésion facilitant l'infiltration des parois vasculaires, tout en inhibant les effets anti-fibrotiques de l'interféron gamma, alors que l'IL-13 peut agir sur les fibroblastes directement ou via la stimulation de macrophages (qui vont synthétiser les PDGF et le TGF  $\beta$ ). [79]

Les concentrations d'IL-17 sont significativement plus élevées au niveau du sang périphérique, des lésions cutanées de fibrose et des lésions pulmonaires de

patients sclérodermiques par rapport aux sujets sains [77,78]. Cette cytokine favorise la synthèse excessive de collagène par les fibroblastes, et participe aux dysfonctions de l'endothélium [77]

#### **4.3. Implication des cellules de l'immunité innée**

L'immunité innée semble également jouer un rôle dans la physiopathologie de cette maladie, Une infiltration précoce de macrophages, des monocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN), au niveau du derme des patients a été mise en évidence, principalement dans les formes diffuses et au niveau des poumons lors de PID [80–82].

De nombreux **mastocytes** sont également observés dans la peau des malades dès le début de la maladie, au sein des lésions de sclérose mais également en peau saine [83]. Ces cellules libèrent en particulier de l'IL-4 et de l'histamine qui pourraient participer aux processus fibrosants.

En plus, ces mastocytes présentent des modifications qualitatives et fonctionnelles au niveau des lésions fibrosantes qui pourraient jouer un rôle dans la pérennité du processus de fibrose [84]. Dans des modèles murins de fibrose induite par la bléomycine, un déficit en mastocytes entraîne un retard d'apparition de la fibrose cutanée [84].

**Les macrophages** activés secrètent des formes réactives de l'oxygène (FRO) ainsi que différentes cytokines et expriment des marqueurs particuliers (à la fois de type M1 et M2) leur conférant un phénotype particulier qui semble assez spécifique à la maladie [85,86].

L'implication exacte des **PNN** au cours de la sclérodémie reste encore à préciser. Ils pourraient participer au dysfonctionnement des CE et des fibroblastes via une production excessive de FRO et d'IL-6 [87].

## **5. Conclusion**

Depuis plusieurs années, la compréhension de la physiopathologie de la ScS ne cesse de s'améliorer. Néanmoins elle reste une affection de cause inconnue.

L'ensemble des travaux expérimentaux réalisés plaide pour une origine multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, et l'exposition à des facteurs environnementaux.

Une fois initié, le processus pathogénique se développe probablement progressivement, en plusieurs étapes. Il aboutit finalement à un dysfonctionnement conjoint des fibroblastes, des CE et des cellules du système immunitaire (figure Z). Chacun de ces acteurs influence les autres notamment par le biais de cytokines, bien que l'on ignore toujours précisément le facteur déclenchant initial.

Les nombreux progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de la séquence pathogénique de la Scs laissent espérer le développement de futures interventions thérapeutiques permettant réellement de prévenir ou de réduire les lésions fibrosantes qui caractérisent cette maladie.



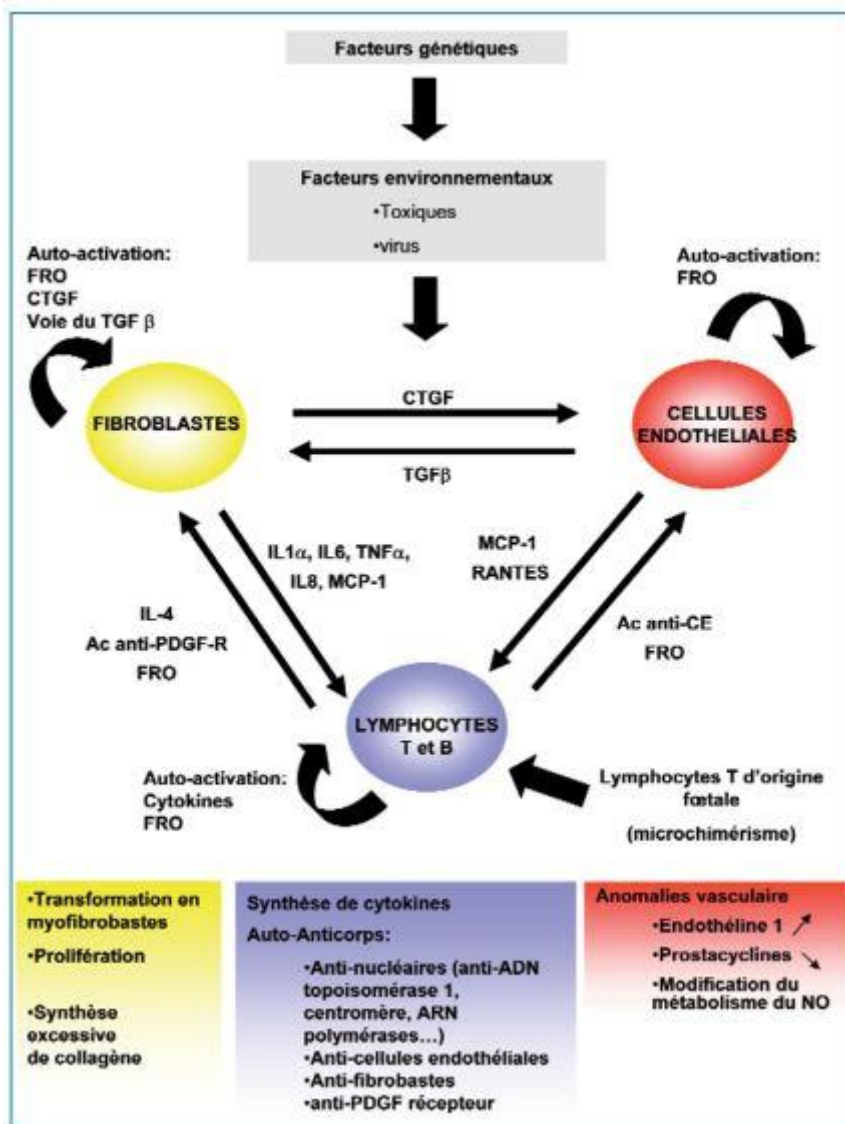


Figure 3 : Interactions entre fibroblastes, cellules endothéliales (CE) et lymphocytes d'après les travaux expérimentaux actuels dans la sclérodémie systémique [33]

### III. CLASSIFICATION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE :

La classification sert à démembrer la maladie en groupes homogènes de patient partageant les mêmes symptômes et le même pronostic. Ces groupes aident au recrutement de patients comparables dans les études [102].

De nouveaux critères de classification de la ScS ont été établis par l'EULAR et l'ACR en 2013. Ils apportent une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la classification des patients comparativement aux critères précédents

#### 1. Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1980

[590]

##### **Critères majeurs**

Sclérodémie proximale : modification sclérodermique typique de la peau qui est tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet, touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs

##### **Critères mineurs**

Sclérodactylie

Cicatrice déprimée d'un doigt ou ulcération de l'extrémité d'un doigt

Fibrose pulmonaire des bases

Le diagnostic est retenu s'il y a un critère majeur ou deux critères mineurs

Ces critères manquent de sensibilité (environ 75 %) [591]. Il est important de mentionner que ce classement a été établi à partir d'une banque de données de patients ayant une connectivite.

Ces critères permettent de discriminer les patients atteints de sclérodémie

systémique au sein d'une cohorte de connectivite ce qui en fait des critères spécifiques. Mais ils perdent de leur spécificité lorsqu'ils sont utilisés sur une population standard (spécificité 72 %) [591].

La révision de ces critères en 2001, avec l'ajout des anomalies visibles en capillaroscopie et la recherche d'Ac anti-centromère a permis d'améliorer la sensibilité des critères ACR de 34 à 89% [592].

## **2. Critères diagnostiques de sclérodémie systémique (d'après LeRoy et al.)2001.**

En 2001, les critères de Leroy et Medsger sont publiés [589]. Leur sensibilité est de 75% et une spécificité de 78% [593]. Avec l'émergence de l'auto immunité biologique, la notion d'atteinte « précoce » de la SCS a été précisée. Cette « forme limitée » était alors définie par l'absence d'atteinte cutanée, un phénomène de Raynaud et une capillaroscopie pathologique (avec anomalie évoquant un « paysage sclérodémique ») et/ou des Ac positifs spécifiques.

### **Sclérodémie systémique limitée (ou sine scleroderma)**

Critères de sclérodémies systémiques limitées

- Phénomène de Raynaud objectif\* + capillaroscopie de type sclérodémique\*\*,
- Phénomène de Raynaud objectif\* + Autoanticorps spécifiques\*\*\*, ou
- Phénomène de Raynaud subjectif + capillaroscopie de type sclérodémique + autoanticorps spécifiques.

\* observation directe d'au moins 2 phases du phénomène de Raynaud (pâleur, cyanose, rougeur), ou mesure objective d'une réponse vasculaire anormale au froid;

\*\* aspect de dilatations capillaires et/ou zones avasculaires;

\*\*\* anti-centromères, antitopo-isomérase, antifibrillarine, antipolymérase I

ou III à un taux  $\geq 1/100$

### **Sclérodémie systémique cutanée limitée**

En plus des critères précédents, les patients ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses)

### **Critères de sclérodémies systémiques cutanées diffuses**

Un des critères ci-dessus plus atteinte cutanée proximale

## **3. Nouveaux critères diagnostiques de l'ACR/EULAR 2013**

Dès 2004, un groupe se forme pour mieux comprendre les mécanismes vasculaires, immunologiques et les processus fibrotiques de la sclérodémie. Il s'agit de l'EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials And Research). Ce groupe a suivi une cohorte prospective internationale de patients sclérodémiques et a comparé les formes cutanées limitées (lcSsc) et cutanées diffuses (dcSsc) [457].

Des critères cliniques, paracliniques en ont été tirés par méthode DELPHI. Ces critères ont été publiés en 2013 [593] avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 92% contrairement aux critères ACR 1980 qui avaient 75% de sensibilité et 72 % de spécificité [591].

L'objectif de l'élaboration de ces critères était de fournir une proposition conjointe « internationale » (ACR et EULAR) de classification de la SCS. Le but était de créer des critères qui englobent un spectre plus large de SCS (y compris les patients dont la maladie est au stade précoce ainsi que ceux en phase tardive), qui comprennent des manifestations vasculaires, immunologiques et fibrotiques et qui soient utilisables dans la pratique clinique quotidienne.

Items	Sous-item(s)	Poids/score
Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpophalangiennes (critère suffisant)	-	9
Épaississement cutané des doigts (ne compter que le score le plus élevé)	Doigts boudinés Sclérodactylie (en distalité des 4 articulations métacarpophalangiennes, mais proximale jusqu'aux articulations interphalangiennes)	4 2
Lésions pulpaire (ne compter que le score le plus élevé)	Ulcères pulpaire Cicatrices pulpaire déprimées	3 2
Télangiectasies	-	2
Anomalies capillaroscopiques	-	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou atteinte pulmonaire interstitielle (score maximum 2)	Hypertension artérielle pulmonaire Atteinte pulmonaire interstitielle	2 2
Phénomène de Raynaud	-	3
Autoanticorps associés à la SCS (score maximum = 3)	Anti-centromères Anti-topo-isomérase I Anti-ARN polymérase III	3 3 3

**Tableau 1. Critères de classification ACR/EULAR définis en 2013 pour la SCS[593]**

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 sclérodémie systémique définie.

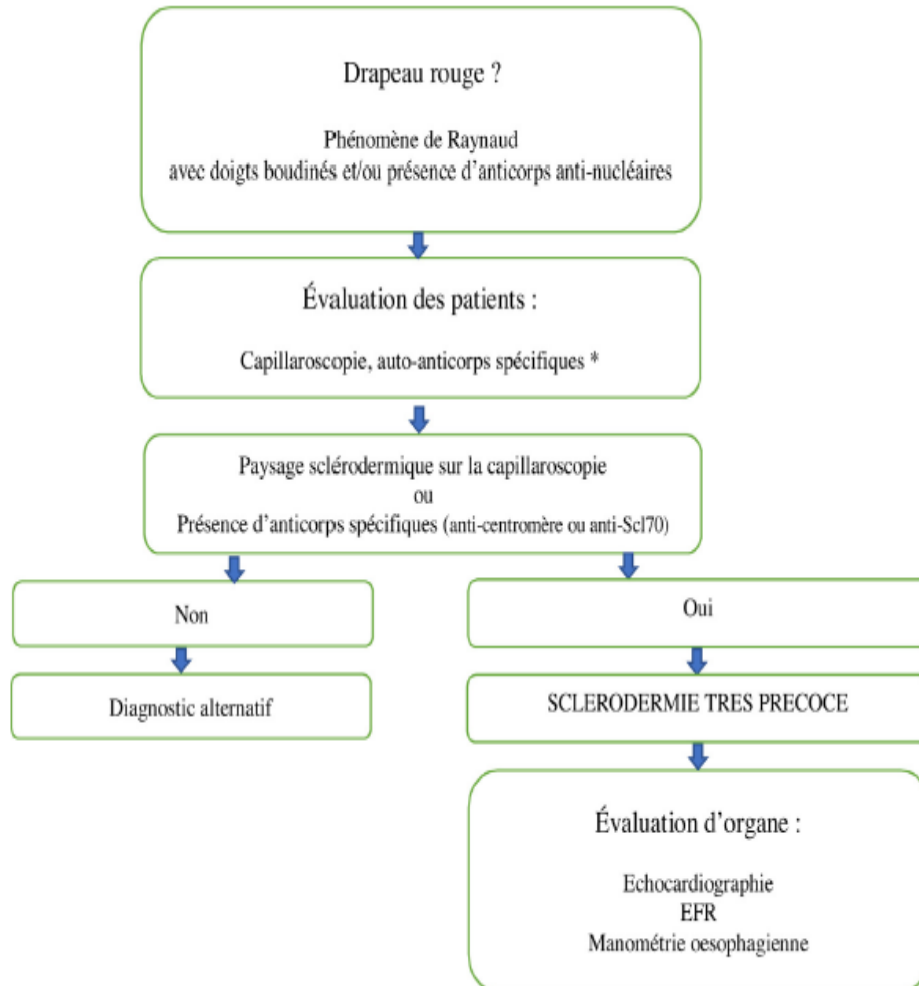
Ces critères ont ainsi permis de définir les entités les plus précoces : la forme VEDOSS (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis) et le « Red Flag », littéralement, drapeau rouge [594, 34].

Le « Red Flag » correspond à l'association d'un Phénomène de Raynaud (3 points), de doigts boudinés (2 points) et la présence d'AAN (Ac anti-noyaux). Ces trois signes sont le premier niveau d'alerte qui doit permettre de faire réaliser des examens complémentaires pour affiner le diagnostic.

La forme VEDOSS correspond à un « Red Flag » chez qui les examens complémentaires ont permis de trouver soit des anomalies capillaroscopiques spécifiques de la sclérodémie (2 points) soit la présence d'Ac spécifiques de la sclérodémie (3 points). Si l'on applique la cotation des nouveaux critères ACR/EULAR 2013 on obtient un score < 9. Il s'agit donc d'une forme très précoce de sclérodémie sans sclérodactylie. Il a été mis en évidence que ces VEDOSS avaient, même en l'absence de sclérodactylie (donc de fibrose cutanée) et de plaintes digestives, une atteinte digestive avec une altération du sphincter inférieur de l'oesophage et de la motricité rectale, mis en évidence par la manométrie [142].

Le groupe européen EUSTAR a donc proposé un arbre décisionnel pour le diagnostic très précoce de sclérodémie systémique (Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis ou VEDOSS) [594]. Des « drapeaux rouges » (phénomène de Raynaud, positivité des anticorps antinucléaires et doigts boudinés) doivent faire évoquer au clinicien la possibilité d'une sclérodémie systémique. Si au moins un de ces drapeaux rouge est présent, une capillaroscopie et une recherche d'anticorps spécifiques de sclérodémie sont effectuées. La présence

d'autoanticorps spécifiques de la sclérodémie (anticorps anti-Scl70 et anticentromères) et/ou d'anomalies capillaroscopiques typiques (« paysage sclérodémique », scleroderma pattern) définit alors la sclérodémie très précoce.



**Fig. 4 : Arbre décisionnel pour le diagnostic de sclérodémie très précoce selon le groupe EUSTAR [94]**

## IV. ÉTUDE CLINIQUE

Sur le plan clinique, la ScS est marquée par une grande hétérogénéité, ce qui suggère de grandes variations dans les mécanismes physiopathologiques. Cette hétérogénéité marque aussi son évolution, et par voie de conséquence, son pronostic.

La sclérodémie systémique associe une atteinte cutanée caractérisée par une induration localisée ou diffuse et une atteinte viscérale variable responsable de la gravité de la maladie.

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. Le phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud (PR) est un acrosyndrome vasculaire fréquent dans la population générale.

Il est souvent primitif, cependant, il peut révéler une connectivite, notamment la sclérodémie systémique (ScS) [88]. Lorsque les signes sont bilatéraux, le phénomène de Raynaud est secondaire à une maladie générale ou locorégionale sous-jacente [93]. Les caractéristiques d'un phénomène de Raynaud devant faire suspecter une connectivite sous-jacente sont un âge de survenue tardif, une survenue récente (moins de 2 ans), l'atteinte des pouces, la persistance en dehors de la période hivernale, la présence de signes extra-cutanés ou d'autres signes cutanés associés (calcinose, ulcération, etc.) [94]

C'est un signe cardinal quasi constant au cours de la sclérodémie systémique, Sa prévalence varie de 75 à 100 % des cas chez les malades sclérodermiques. Il révèle la maladie dans 50 à 100 % des cas [89] et peut précéder



l'ensemble des autres manifestations cliniques de plusieurs années. [90]

Il a un impact sur la fonction de la main et peut entraîner des complications sévères, altérant ainsi la qualité de vie des patients [88]

Il s'agit d'un acrosyndrome vasospastique paroxystique et réversible des extrémités déclenchées par le froid ou les émotions et atteignant habituellement les doigts des mains de façon bilatérale, concerne ou non le pouce, peut toucher les pieds, parfois les oreilles, le nez, la langue. [91]

Le diagnostic de PR est clinique. Il repose sur l'interrogatoire du patient, à la recherche d'une ischémie transitoire des doigts se déroulant en 3 phases successives : [92]

- la phase syncopale, blanchiment paroxystique des doigts, respectant souvent les pouces, dû à un arrêt brutal et transitoire de la circulation artérielle digitale (Fig. 5 ). Elle est désagréable, parfois douloureuse, et souvent accompagnée d'une « sensation de doigts morts » avec perte de la sensibilité, le mécanisme est une vasoconstriction sympathique des artérioles terminales et des sphincters précapillaires qui exclut le lit capillaire ;
- la phase asphyxique, ou « bleue » avec des doigts cyanosés et bleus (due au ralentissement du courant veinulaire) qui lui fait suite, est inconstante ; (Fig. 6 )
- la phase « rouge » ou hyperémique (due à une vasodilatation artérielle par réouverture du lit capillaire), avec des doigts tuméfiés et une hyperhémie réactive, parfois douloureuse. Les orteils, le nez et les oreilles peuvent quelquefois être touchés.

La durée de chaque phase est variable, certaines étant très courtes, les deux dernières pouvant même manquer (PR incomplet).



Fig. 5 : Phénomène de Raynaud : phase syncopale [92]



Fig. 6 : Phénomène de Raynaud en phase cyanotique [91]

## 2. LES MANIFESTATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES

### 2.1. Sclérose cutanée

L'apparition d'une sclérodactylie témoigne de l'entrée dans la maladie. (Fig. 7)

Elle correspond à la localisation dermique des processus fibrotiques et des phénomènes inflammatoires, responsables d'un changement structural de la peau. Il s'agit d'une infiltration scléreuse des doigts qui prennent au départ un aspect boudiné et infiltré, puis la peau devient scléreuse, adhérente au plan profond et impossible à plisser, ensuite apparaît progressivement une rétraction en flexion des doigts (signe de la prière ou mains en griffe). (Fig. 8 )

La sclérose cutanée s'étend de façon centripète des doigts vers la main, les avant-bras. On parle de ScS limitée lorsque la sclérose cutanée reste en aval des coudes et des genoux (Fig 9 ). Les ScS diffuses débutent plus volontiers au tronc et s'étendent vers les membres (Fig. 10 )

Certaines formes sont aiguës œdémateuses (Fig. 11), L'extension cutanée peut s'évaluer par le score de Rodnan modifié. [101] (Fig. 12)

Dans les deux formes, la sclérose cutanée peut toucher également le cou et la face, réalisant l'aspect de « visage sclérodermique » qui est caractérisé par disparition des rides, un faciès figé, un nez effilé, des lèvres pincées avec une microstomie. (Fig. 12 )

La sclérose cutanée s'accompagne de troubles pigmentaires à type d'hyper ou d'hypopigmentation [95, 96] surtout sur les peaux noires. Diop et al ont montrés dans une série de 117 cas que les macules hypochromiques en « moucheture » ont été retrouvées dans 85,5 % des cas, constituant ainsi une spécificité de la ScS sur peau noire. [97] (Fig. 8)

Par ailleurs, les troubles trophiques peuvent exister sans sclérose cutanée, Darrigade et al ont décrits deux cas qui présentaient des plaques hyperpigmentées sans sclérose cutanée. [98]



**Fig. 7 : Phénomène de Raynaud avec sclérodactylie [92]**



**Fig 8. :Mains en griffe avec hypo pigmentation en mouchetures [104]**





**Fig. 9 : Sclérose cutanée des avant-bras avec doigts boudinés à droite [99]**



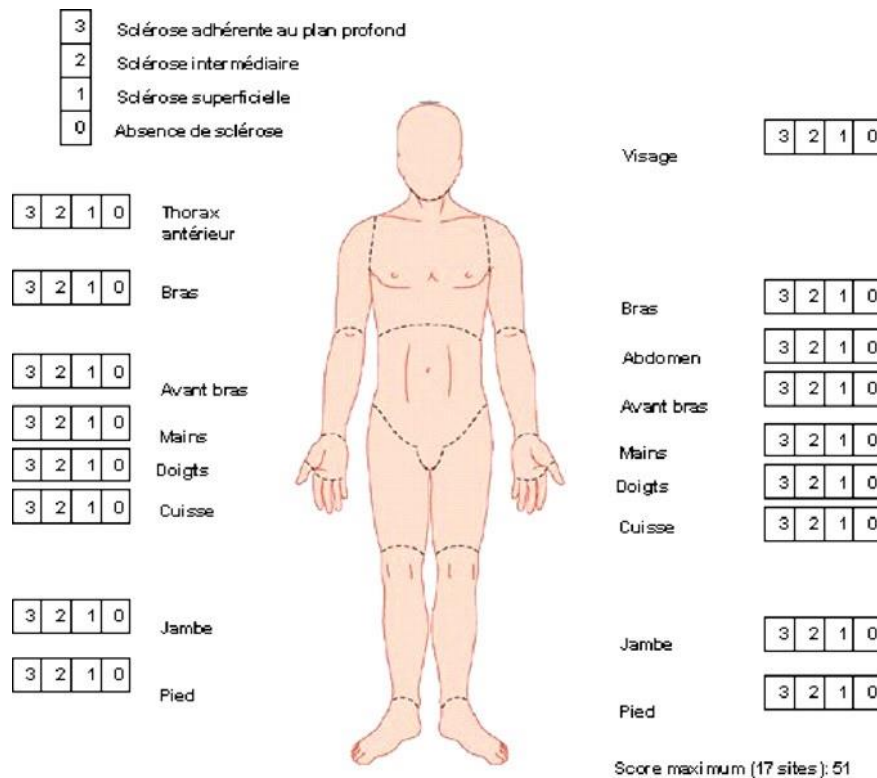
**Fig. 10 :Sclérose cutanée du dos et des cuisses chez un patient atteint de sclérodémie systémique diffuse [91]**



Fig. 11 :Sclérodémie à début aigu œdémateux [91]



Fig. 12 :Aspect de visage sclérodémique [100]



**Fig.13 : Score de Rodnan modifié : évaluation de l'extension cutanée [102]**

## 2.2. Ulcères digitaux et cicatrice pulpaire :

Les ulcères digitaux (UD) sont une complication fréquente et précoce de la sclérodémie systémique puisque 15 à 25 % des patients ont des UD actifs et que 35 à 50 % des patients feront un UD au cours de l'évolution. [95]

Les UD sont de taille variable, fibrineux, bourgeonnants ou nécrotiques. Ils peuvent survenir au niveau de la pulpe des doigts où ils sont d'origine ischémique par altérations vasculaires, ou distales au niveau de la surface d'extension des mains résultant de microtraumatismes répétitifs sur une peau sclérosée, ou au niveau des calcinose sous-cutanées d'origine mécanique (par friction) et inflammatoire. [103] (Fig10)

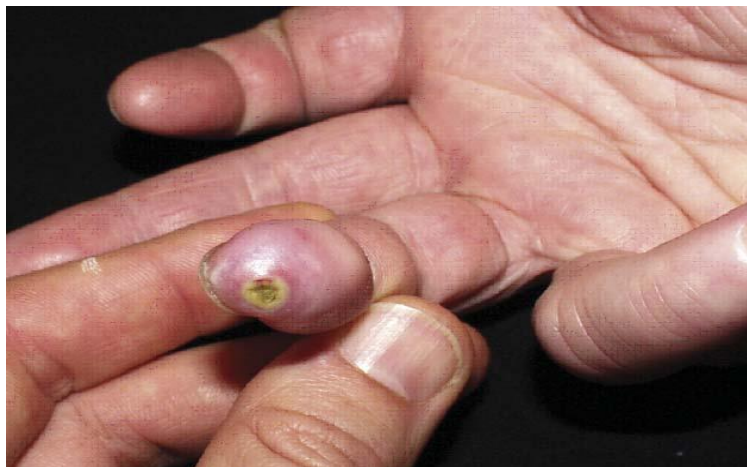
L'examen des mains doit être minutieux à la recherche de petites cicatrices souvent punctiformes qui permettent un diagnostic rétrospectif. Des petits ulcères peuvent être masqués par une hyperkératose qui sera ôtée de manière prudente permettant de différencier une kératose cicatricielle d'un UD évolutif[102].

Les ulcérations pulpaire sont en général très douloureuses retentissant sur la qualité de vie [105], en plus leur guérison est généralement lente, de la stase secondaire à l'immobilité relative de la main, par défaut de vascularisation et par leur tendance à l'infection. [106]

Une infection de l'UD et des tissus mous se fait sous forme d'un érythème sensible extensif, un exsudat purulent, une extension rapide de la nécrose, avec parfois des signes généraux. [107] (Fig. 14)

Lorsqu'elles cicatrisent elles laissent place à des dépressions cupuliformes caractéristiques dénommée par les Anglo-Saxons pitting scare. (Fig. 15)

L'ischémie peut entraîner une gangrène distale ou un faux panaris, parfois source d'amputations abusives. Une étude radiographique a montré que l'existence d'UD est un facteur prédictif de progression d'une acro-ostéolyse et de calcinose des mains, soulignant la participation vasculaire à leur apparition [108].



**Fig 14 : Ulcère pulpaire au cours d'une sclérodémie systémique [91]**





**Fig 15 : Ulcère digital infecté. [107]**



**Fig 16 : Cicatrices cupuliformes de la pulpe du troisième doigt [91]**

### 2.3. Calcinose sous-cutanée

Les calcinose sous-cutanées correspondent à des dépôts d'hydroxyapatite, forme cristalline du phosphate de calcium, au niveau dermique et hypodermique. Il existe 4 sous-types: dystrophique, métastatique, iatrogène et idiopathique [109]

Le type dystrophique est le plus fréquemment observé au cours des connectivites (dont la ScS), où elle est constituée par des dépôts calcifiés au niveau des tissus endommagés en présence d'une calcémie normale.

Elles prédominent au niveau des zones exposées aux microtraumatismes (la pulpe des doigts, la surface des extenseurs des avant-bras, les coudes, les jambes et les genoux...). La main est touchée dans 90% des cas [112] et la face palmaire des doigts est touchée dans 10 à 30 % des cas [110, 111].

Les calcinosesextradigitales constituent un critère de sévérité de la ScS car elles sont responsables d'un handicap fonctionnel important et elles sont associées à une atteinte microcirculatoire grave. [112, 113]

Les lésions de calcinose surviennent plus fréquemment au niveau de la pulpe de la dernière phalange des doigts. Elles sont parfois visibles, responsables de déformations, et quelquefois un aspect blanchâtre est apparent immédiatement sous la peau. (Fig. 17)

Cliniquement, elles peuvent être asymptomatiques révélées en effectuant une radiographie des mains qui est systématique au cours de la ScS, douloureuses par phénomène de compression ou d'inflammation, comme elles peuvent se traduire par des nodules ou des masses sous-cutanées visibles ou seulement palpables, de taille variable.

L'exposition des calcifications sous-cutanées au traumatisme, facilité par la sclérose cutanée, explique leur évolution fréquente vers l'ulcération, le handicap et l'infection. Une extrusion de lésions de calcinose, constituées par des dépôts

d'hydroxyapatite, peut se produire à travers la peau faisant sourdre un liquide crayeux épais. Autres complications incluent la compression des nerfs engageant le pronostic fonctionnel de la main [110]

Ces lésions avaient autrefois donné lieu à la dénomination de syndrome CREST (C : calcinose, R : phénomène de Raynaud, E : atteinte œsophagienne, S : sclérodactylie, T : télangiectasies). Ce syndrome correspond à une forme cutanée limitée de ScS. Cependant, les lésions de calcinose, comme les autres éléments du syndrome CREST, sont observées dans les formes diffuses comme dans les formes cutanées limitées de la ScS et cet acronyme n'est plus utilisé.



**Fig 17 : Calcifications sous-cutanées. [91]**

#### **2.4. Les télangiectasies**

Les télangiectasies cutanées (CT) sont des vaisseaux sanguins superficiels maculaires et dilatés visibles, qui s'effondrent à la pression et se remplissent lentement lorsque la pression est relâchée. [115]. Elles sont fréquentes chez les patients atteints de sclérodémie systémique (ScS) [114] (Fig.18)

Elles se localisent principalement sur le visage et les mains mais peuvent

également se retrouver sur les muqueuses, les bras et le tronc [115, 116]. Intéressant aussi bien la forme limitée que diffuse, mais plus marquée chez les sujets à peau claire.

Hurabielle et al ont montrés que le nombre et la taille des TC semblent être utiles pour identifier un sous-groupe de patients à risque de vasculopathie-ScS sévère, avec le risque de développer respectivement des UD et une HTAP précapillaires [114]. Ils ont montrés pour la première fois une association entre le nombre et la taille des TC et l'étendue des lésions microvasculaires évaluées par vidéocapillaroscopie à ongles. Puisque les patients présentant beaucoup de télangiectasies sont plus à risque d'avoir des ulcères digitaux passés ou actuels, et les patients atteints de TC pseudotumorales (Fig. 19) présentent un risque plus élevé d'HTAP précapillaire. Ainsi, le nombre et la taille des TC peuvent représenter des marqueurs cliniques vasculopathie-ScS sévère.



**Fig. 18 : Télangiectasies au cours de la sclérodémie systémique [165]**



**Fig. 19 : Télangiectasies cutanées pseudotumorales de la main droite chez un patient présentant une sclérodémie systémique diffuse [114]**

### **2.5. Syndrome sec :**

Un syndrome sec peut toucher jusqu'à 20% des patients sclérodermiques [118], il est soit lié à la microangiopathie organique des glandes salivaires, soit lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren associé [91]. Cliniquement, il se manifeste par

une hyposialie et/ou une xérostomie [119].

### **3. Manifestations digestives :**

L'atteinte digestive est fréquente au cours de la sclérodémie systémique, elle survient chez 75 à 90 % des patients atteints de formes diffuses et limitées de la maladie [120].

Elle concerne la fonction motrice, de digestion, d'absorption et de sécrétion [121], et survient souvent avant les autres atteintes viscérales telles que rénale, cardiaque ou pulmonaire. [121]

Les troubles digestifs sont très fréquents et souvent invalidants physiquement et psychologiquement, ils sont responsables d'une morbidité, voire d'une mortalité [122].

L'ensemble du tube digestif peut être atteint, cependant l'œsophage reste l'organe le plus fréquemment touché, suivi par l'atteinte de l'intestin et le côlon [123].

La physiopathologie exacte de l'atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique est incertaine. L'hypothèse actuelle implique deux étapes majeures: une atteinte vasculaire primitive, la microangiopathie fibro-proliférative, ainsi une neuropathie évoluant vers une myopathie avec fibrose. [118, 131]

#### **3.1. Cavité buccale**

L'atteinte de la cavité buccale au cours de La sclérodémie peut présenter diverses manifestations.

La microstomie (diminution de l'ouverture de la bouche) et la microcheilie (diminution de la largeur de la bouche) sont des manifestations courantes de la ScS affectant 50 à 80% des patients [164-166]. La microstomie est provoquée par une fibrose des tissus péri-oraux qui peut affecter la parole, la mastication et prédisposer ces patients aux maladies bucco-dentaires. (Fig. 20, 21)

La microstomie laisse présager une morbidité profonde sur le plan psychosocial [166], et prédispose les patients à la malnutrition en raison de la réduction de l'ouverture et de l'absorption buccales [167, 168].

La **xérostomie** est rapportée chez 30 à 40% des patients atteints de ScS [164, 165]. Dans une étude sur les biopsies des glandes salivaires labiales chez des patients atteints de ScS avec xérostomie, 58% des cas présentaient une fibrose glandulaire et 23% répondaient aux critères du syndrome de Sjögren (SS) concomitant. Le sous-groupe de patients atteints de Scs et de SS s'est avéré avoir une forme limitée de ScS à une fréquence significativement plus élevée [169].

La xérostomie prédispose à une augmentation des caries dentaires, à des difficultés à porter des prothèses, à une altération de la sensation gustative, au syndrome de la bouche brûlante, à une atrophie de la muqueuse et à une candidose [166, 170].

**Les dents** des patients atteints de ScS peuvent être affectées directement ou indirectement par un certain nombre de facteurs. La salive à pH faible (xérostomie et reflux œsophagien) endommage directement l'émail. Les modifications dentaires dues à la réabsorption osseuse peuvent affecter la mastication et entraîner la perte des dents [166].

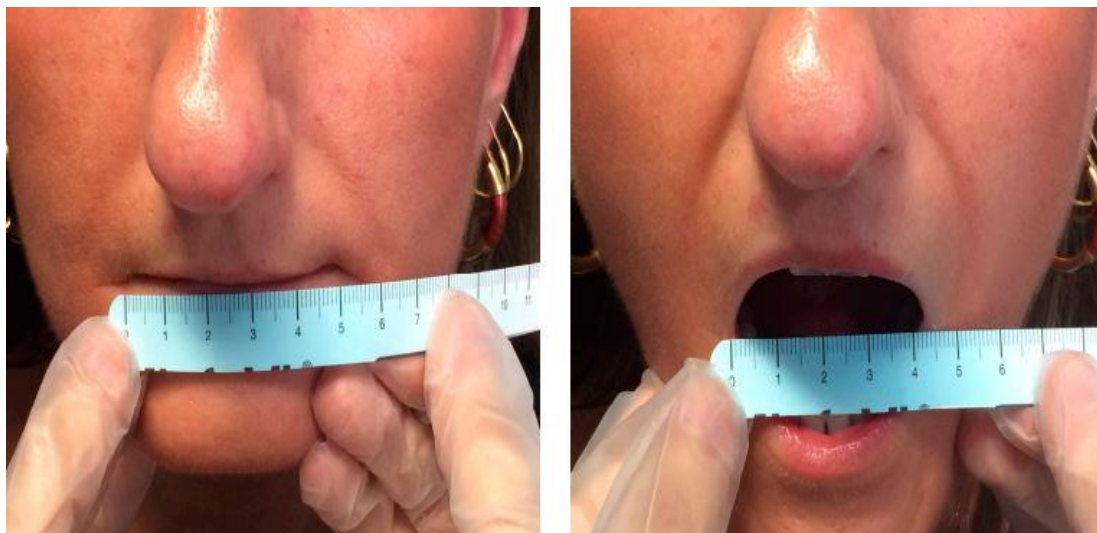
Les patients atteints de ScS ont 25 fois plus de risques de développer un **carcinome épidermoïde** de la langue [171]. Le diagnostic précoce et le prélèvement des tissus constituent un défi en raison de la faible ouverture de la bouche et des modifications des tissus environnants.

Afin d'évaluer le degré de déficience et l'impact sur la qualité de vie de l'atteinte buccale de la ScS, un certain nombre d'outils ont été développés. Le profil d'impact sur la santé bucco-dentaire est le plus largement utilisé [172]. Cependant, l'échelle MHISS (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale) est fiable, a une bonne

validité conceptuelle et évalue l'invalidité spécifique à la bouche chez les patients atteints de ScS [173].



**Fig. 20 : Fibrose diffuse de la muqueuse buccale et labiale [100]**



**Fig 21 : patiente sclérodermique. La microstomie mesurée par la distance entre les commissures labiales [165]**



### 3.2. Atteinte œsophagienne :

L'œsophage est le segment du tube digestif le plus souvent atteint dans la sclérodémie systémique [118, 124– 130].

La fréquence de l'atteinte œsophagienne varie, selon les séries et les méthodes d'exploration; elle est estimée à 22–85, 44–65 et 72–96 %, dans les séries cliniques, radiologiques et manométriques respectivement [127, 132, 133, 134]. Dans les études autopsiques, l'atteinte œsophagienne est rapportée dans 74 % des cas [132].

La pathogenèse de l'atteinte œsophagienne comprend des modifications microvasculaires et inflammatoires du muscle lisse de l'œsophage, des nerfs et des tissus conjonctifs qui contribuent à la fibrose et finalement à la dysfonction de l'œsophage [149–64].

Plus de 90% des patients atteints de ScS ont des manifestations œsophagiennes et bien que les brûlures d'estomac soient le symptôme le plus courant du RGO, d'autres symptômes peut inclure le reflux acide, la dysphagie, l'odynophagie, la douleur rétro-sternale et symptômes extra-œsophagiens, tels que la toux chronique. [118, 135, 136, 140].

Aussi bien que les troubles œsophagiennes progressent, la dilatation se produit tout au long de l'œsophage, aggravant ainsi la symptomatologie.

Certaines études ont montré une dilatation moyenne de 14,7 mm [147], cependant, une dilatation plus sévère pourrait survenir, comme cela a été observé chez une femme ayant une sclérodémie depuis 20 ans. (Fig. 22)

Ces symptômes sont principalement dus à des troubles structurels et fonctionnels tels que les troubles de la motilité œsophagienne, les anomalies du sphincter œsophagien inférieur et le reflux gastro-œsophagien. Cependant, jusqu'à 30% des patients atteints de ScS peuvent présenter une atteinte

œsophagienne asymptomatique, ainsi, l'établissement du diagnostic d'une atteinte œsophagienne chez un patient atteint de ScS (particulièrement au début de l'évolution de la maladie) peut présenter un défi pour le médecin. [137– 139]

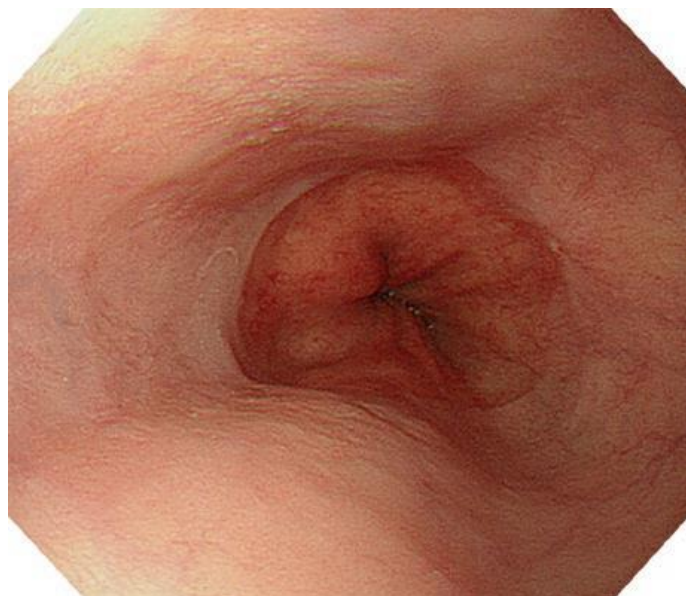
La dysmotilité œsophagienne dans la ScS est caractérisée par une diminution de l'amplitude du péristaltisme œsophagien et une diminution de la pression du sphincter œsophagien inférieur (SOI), entraînant une dysphagie et un reflux gastro-œsophagien.

Des études prospectives ont rapporté des anomalies sur la manométrie œsophagienne chez environ 70 à 75% des patients atteints de ScS [141–143].

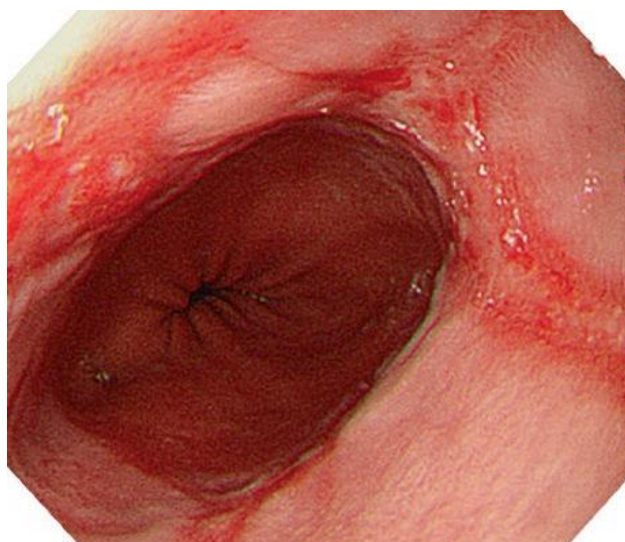
La dysmotilité œsophagienne est plus grave chez les patients atteints de ScS avec une durée de maladie plus longue et est associée à une pneumopathie interstitielle due à une microaspiration. [144, 145]. Une étude rétrospective a montré que la dysmotilité œsophagienne était plus fréquente dans les cas de ScS cutanée diffuse que limitée [146].



**Fig 22 : TDM abdominal avec contraste oral chez une patiente atteinte de ScS montre une profonde dilatation du tiers inférieur distal de l'œsophage avec dilatation de 30 mm et couche de contraste intraluminal [148]**



**Fig. 23 : Œsophagogastroduodenoscopie dans la sclérodémie systémique. RGO, Classification de Los Angeles stade A [139]**



**Fig. 24: Œsophagogastroduodenoscopie dans la sclérodémie systémique. RGO, Classification de Los Angeles stade C [139]**

Dans une étude portant sur des patients récemment diagnostiqués comme atteints de ScS, 70% présentaient des symptômes de reflux, 33% présentaient une œsophagite par reflux lors d'une endoscopie et 81% présentaient une augmentation du reflux acide au cours d'une pH-métrie de 24 h [141].

Initialement, ce RGO entraîne des lésions bénignes, notamment l'œsophagite, les saignements et les rétrécissements, cependant, s'il n'est pas traité, il pourrait évoluer en lésions précancéreuses ou malignes, notamment l'œsophage de Barrett et l'adénocarcinome. (Fig 23, 24) [139, 140, 145, 156]. La prévalence du reflux, de la dysphagie et de l'adénocarcinome a été rapportée à 34,8%, 4,3% et 1,9% respectivement dans une large cohorte de patients atteints de ScS [149].

Le RGO de longue date est associé à la formation de sténose et de l'œsophage de Barrett, L'œsophage de Barrett se produit chez 6,8 à 12,7% des patients atteints de ScS et présente un facteur risque d'adénocarcinome [121, 123, 135, 152–154]. Une étude de suivi de trois ans visant à évaluer la progression de l'œsophage de Barrett, a montré un taux de 3% par an de conversion de Barrett en dysplasie de haut grade ou en adénocarcinome œsophagien [155].

La dysplasie est le principal facteur de risque de progression vers l'adénocarcinome et, dans la population en général, les autres facteurs de risque en plus du RGO pour le développement de l'œsophage de Barrett et de l'adénocarcinome de l'œsophage comprennent l'âge, la race blanche, le sexe masculin, l'obésité, l'usage du tabac et la hernie hiatale [157]. La ScS n'est pas en soi un facteur de risque reconnu [140].

Les mesures de dépistage pour Barrett reposent sur la détection de la dysplasie et la caractérisation de la dysplasie de bas grade par rapport à la dysplasie de haut grade [154]. Pour l'œsophage de Barrett sans dysplasie, le dépistage pourrait être effectué tous les 3 à 5 ans, pour les cas de Barrett avec dysplasie de

bas grade tous les 6 à 12 mois et pour les cas de dysplasie de haut grade, la recommandation est de tous les 3 mois [148].

**La dysphagie** aux solides amène souvent le clinicien à suspecter une sténose de l'œsophage [158]. En cas de dysphagie des solides et des liquides, le RGO, l'œsophagite à Candida, l'œsophagite à éosinophiles et l'œsophagite induite par la pilule doivent être suspectés [158, 161].

L'œsophagite à Candida peut être secondaire à une immunosuppression ou à une suppression de l'acide par l'IPP [158]. Une étude a révélé que 15% des patients atteints de ScS avaient des hyphes sur des frottis de biopsie obtenus au cours d'une Œsophagogastroduodenoscopie [158, 159].

Les tests de diagnostic servent généralement à évaluer les patients présentant des «symptômes d'alarme» (dysphagie, perte de poids ou masse épigastrique, par exemple), à identifier d'autres diagnostics ou complications du RGO et à rechercher les cas d'échec du traitement empirique [160].

L'un des principaux objectifs de l'évaluation est d'exclure d'autres causes de la dysphagie. Un œsophage baryté peut identifier de nombreuses anomalies structurelles, y compris une hernie hiatale, et fournir des informations sur la motilité et la présence de reflux.

L'endoscopie supérieure est le test initial permettant d'évaluer les complications du reflux et d'éliminer les diagnostics alternatifs. En cas de non révélation, l'endoscopie peut être suivie par manométrie pour évaluer la motilité de l'œsophage et/ou le contrôle pH-impédancemétrie pour évaluer le reflux acide et la corrélation avec les symptômes [140].

Comme mentionné précédemment, l'atteinte œsophagienne peut être asymptomatique. L'atteinte infraclinique de l'œsophage dans la ScS a retenu l'attention en raison de la multiplication des preuves liant l'atteinte œsophagienne

au développement d'une pneumopathie interstitielle.

La pneumopathie interstitielle en ScS laisse présager une morbidité et une mortalité profondes [145, 162]. À ce jour, il n'existe pas de connaissances approfondies sur l'évolution de la pneumopathie interstitielle, mais les données actuelles suggèrent que la maladie œsophagienne peut contribuer de manière indépendante ou être une source de pneumopathie interstitielle chez les malades sclérodermiques [145, 163].

Des études observationnelles utilisant la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) pour estimer la progression de la pneumopathie interstitielle ont montré que les patients atteints de ScS présentant un reflux plus actif développent une pneumopathie interstitielle plus avancée [163].

Une revue rétrospective incluant plus de 400 patients atteints de ScS a démontré qu'un diamètre plus large de l'œsophage était en corrélation avec des réductions de DLCO et de la Capacité vitale forcée [145, 162, 163].

### **3.3. L'estomac**

Les deux manifestations les plus courantes de la ScS dans l'estomac sont la gastroparésie et l'ectasie vasculaire antrale gastrique, résultant respectivement de lésions neuropathiques et d'une vasculopathie [136, 137, 139, 140, 148].

Les signes fonctionnelles sont liées à la dysmotilité et sont peu spécifiques: nausées, vomissements, douleurs abdominales, plénitude postprandiale, dyspepsie, satiété précoce. Ces symptômes touchent 50% des patients [140, 174].

#### **3.3.1. Gastroparésie :**

Dans la ScS, la dysmotilité affecte également l'estomac. Des altérations de la motilité gastrique, de l'activité myoélectrique et de la vidange gastrique ont été observées et démontrés chez les patients atteints de ScS [133].

L'électrogastrographie, le plus souvent pratiquée par enregistrement cutané de l'activité électrique qui coordonne le mouvement des muscles gastriques (pacemaker gastrique), permet de déterminer si la fréquence est diminuée (moins de trois mouvements lents par minute) ou augmentée (plus de trois mouvements lents par minute) [118].

Dans une petite étude prospective, une atteinte gastrique a été observée chez 80% des patients atteints de ScS sur électrogastrographie afin de mesurer l'activité myoélectrique [175], la moitié de tous des patients atteints de ScS développeraient une gastroparésie [148, 176].

Dans deux études distinctes, une vidange gastrique retardée a été retrouvée chez 38% -50% [143, 175]. La vidange gastrique prolongée, en particulier des solides, est très fréquente chez les patients atteints de ScS cutanée diffuse [121, 175, 177, 178].

En raison de ces perturbations de la motilité gastrique, les patients atteints de ScS développent souvent des symptômes cliniques de la gastroparésie tels que nausées, vomissements, satiété précoce, plénitude postprandiale, ballonnements et douleurs abdominales [158]. Le RGO aggrave la gastroparésie et la gestion du RGO doit donc être optimisée pour les patients atteints de gastroparésie [131, 154].

Le diagnostic de la gastroparésie est posé en excluant une obstruction mécanique avec endoscopie ou imagerie, en recherchant d'autres causes de retard de la vidange gastrique (médicaments, diabète sucré ou maladie de la thyroïde) et en confirmant le retard de vidange gastrique avec un test de vidange gastrique en médecine nucléaire [154, 179].

### **3.3.2. Ectasie vasculaire antrale gastrique :**

L'ectasie vasculaire gastrique antrale, une cause importante d'anémie ferriprive en ScS, est un type de malformation vasculaire caractérisée par une

dilatation des vaisseaux sanguins muqueux superficiels dans l'antrae gastrique [140, 180]

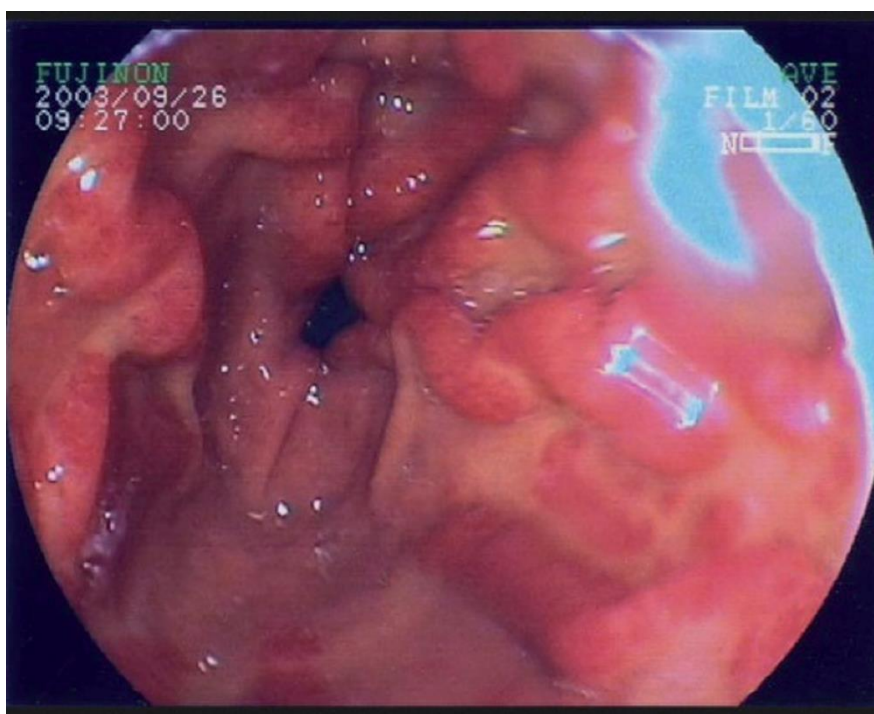
Lors de l'endoscopie supérieure, l'ectasie vasculaire gastrique antrale se présente sous la forme de multiples colonnes longitudinales parallèles de vaisseaux rouges donnant l'apparence caractéristique de «l'estomac de pastèque» (Fig. 25) [148].

La prévalence déclarée de l'ectasie vasculaire gastrique antrale dans les SSC allait de 5% à 14% dans les séries précédentes [175, 180–95], une autre série déclare une prévalence de 5,7 à 22,3% des patients atteints de ScS [183]. Mais une analyse rétrospective récente d'une base de données de patients européenne a identifié ectasie vasculaire gastrique antrale chez seulement 1% des patients atteints de ScS [184]. Outre la ScS, l'ectasie vasculaire gastrique antrale est souvent associé à une cirrhose du foie et à une insuffisance rénale chronique [184, 185].

Fait intéressant, l'ectasie vasculaire gastrique antrale semble être plus prévalent chez les patients atteints de ScS avec des anticorps anti-ARN-polymérase III et moins fréquente chez ceux avec des anticorps antitopoisomérase I [184, 186, 187], et peut être plus fréquente chez ceux ayant une ScS diffuse cutanée [131, 180, 183, 187].

Cliniquement, l'ectasie vasculaire gastrique antrale peut se présenter sous la forme d'une anémie ferriprive due à un saignement chronique ou de façon émergente à un saignement gastro-intestinal aigu [158, 183, 188].





**Fig. 25 : Ectasies vasculaires de l'antré gastrique observée chez un patient avec sclérodémie systémique [189]**

### **3.4. L'intestin grêle :**

L'intestin grêle est le deuxième organe le plus souvent touché par la ScS, il est impliqué chez 60 à 80% des patients atteints de ScS [143, 190]. Le duodénum est la partie la plus fréquemment touchée de l'intestin grêle, avec une prévalence comprise entre 40 et 88% [190].

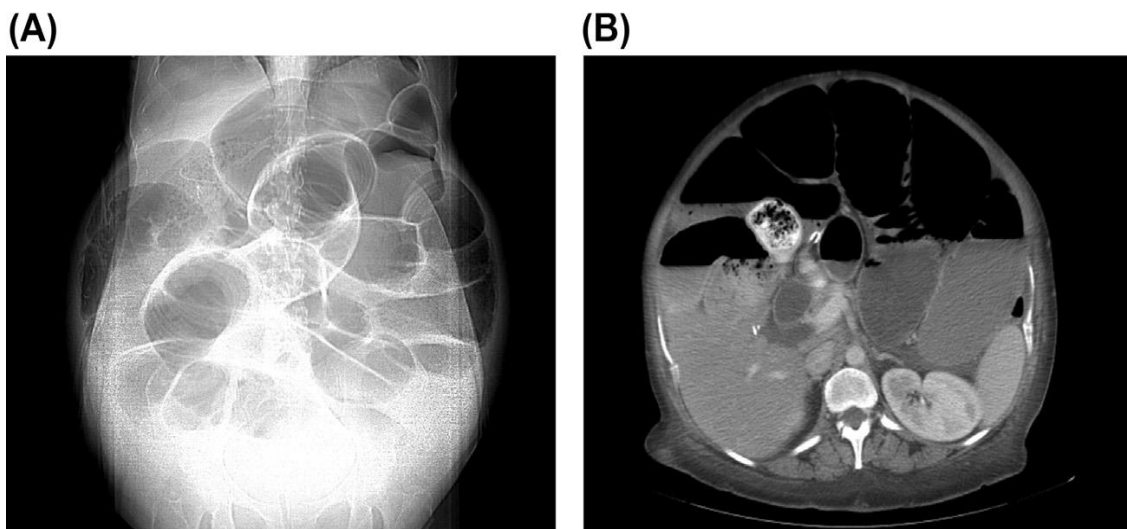
Plus de 65% de ces patients sont asymptomatiques [148, 191, 192], car les symptômes restent souvent infracliniques jusqu'à l'atrophie musculaire du tractus gastro-intestinal.

Les principales caractéristiques cliniques de l'implication de l'intestin grêle dans la ScS sont le syndrome de pullulation bactérienne de l'intestin grêle (SIBO ou small intestinal bacteria lover growth), la pseudo-obstruction intestinale et la pneumatose kystique intestinale et la malnutrition [118, 131, 193].

### **3.4.1. Pseudo-obstruction intestinale :**

Une dysmotilité intestinale, caractérisée par un retard du temps de transit intestinal avec des anomalies neuropathiques et myopathiques, a été rapportée dans 40 à 88% des cas patients atteints de ScS [190, 192, 194–200].

La pseudo-obstruction intestinale est le résultat d'une dysmotilité sévère qui empêche le contenu de progresser dans le processus de intestin grêle accompagnée de symptômes et de signes d'obstruction intestinale aiguë ou chronique (douleur abdominale, distension, nausée, vomissement...) en l'absence de toute occlusion mécanique de la lumière intestinale [201] (Fig. 26). La pseudo-obstruction chronique peut être secondaire à une atonie, à une dilatation et à un retard de transit dans l'intestin grêle [148].



**Fig. 26 : Images d'un patient atteint de (ScS) montrant une pseudo-obstruction intestinale sur une radiographie simple (A) et en coupe transversale sur TDM**

**[148]**

En dépit de la fréquence élevée de la dysmotilité intestinale dans la ScS, la pseudo-obstruction semble être une complication rare. Dans une revue systématique, une pseudo-obstruction intestinale a été diagnostiquée chez 3,9% des 1120 patients SCS [202]. Dans une étude rétrospective d'une base de données

nationale comprenant près de 200 000 patients atteints de ScS admis dans des hôpitaux américains entre 2002 et 2011, 5,4% des hospitalisations incluait un diagnostic de pseudo-obstruction intestinale. [203]

Valenzuela et al. ont rapporté que les patients atteints de ScS avec pseudo-obstruction avaient un taux de mortalité à l'hôpital élevé (le taux était de 7,3%), et étaient 30% plus susceptibles de décéder que d'autres patients avec ScS et ceux avec pseudo-obstruction idiopathique [203].

### **3.4.2. Le syndrome de pullulation bactérienne de l'intestin grêle**

Les perturbations de la motilité intestinale peuvent induire une stase du contenu de l'intestin grêle et renforcer la colonisation bactérienne en amont, contribuant au syndrome SIBO, SIBO fait référence à une affection caractérisée par une augmentation du nombre de bactéries dans l'intestin grêle. Cela peut résulter de diminution de l'activité antibactérienne, modification de l'anatomie ou diminution de la motilité [140, 148].

Le SIBO est fréquent dans la ScS, il affecte entre 43 et 56% des patients atteints de ScS [204] car ces patients ont souvent de nombreux facteurs prédisposants, notamment la dysmotilité intestinale, les diverticules de l'intestin grêle (probablement consécutifs à une dysmotilité) et l'utilisation chronique des IPP.

Bien que les symptômes de prolifération bactérienne soient bien connus, peu d'études ont pour objectif de les caractériser scientifiquement. Les symptômes typiques ne sont pas spécifiques et comprennent une distension, des flatulences et une diarrhée. De rares cas (principalement associés à un pontage jéjunocolique ou au syndrome de l'intestin court) entraînent des carences en vitamines et minéraux, notamment les vitamines liposolubles A ou D, la vitamine B12 et le fer [205].

Puisque le SIBO peut être dû à un certain nombre de troubles locaux et systémiques, ses symptômes sont déformés par les symptômes de la maladie sous-

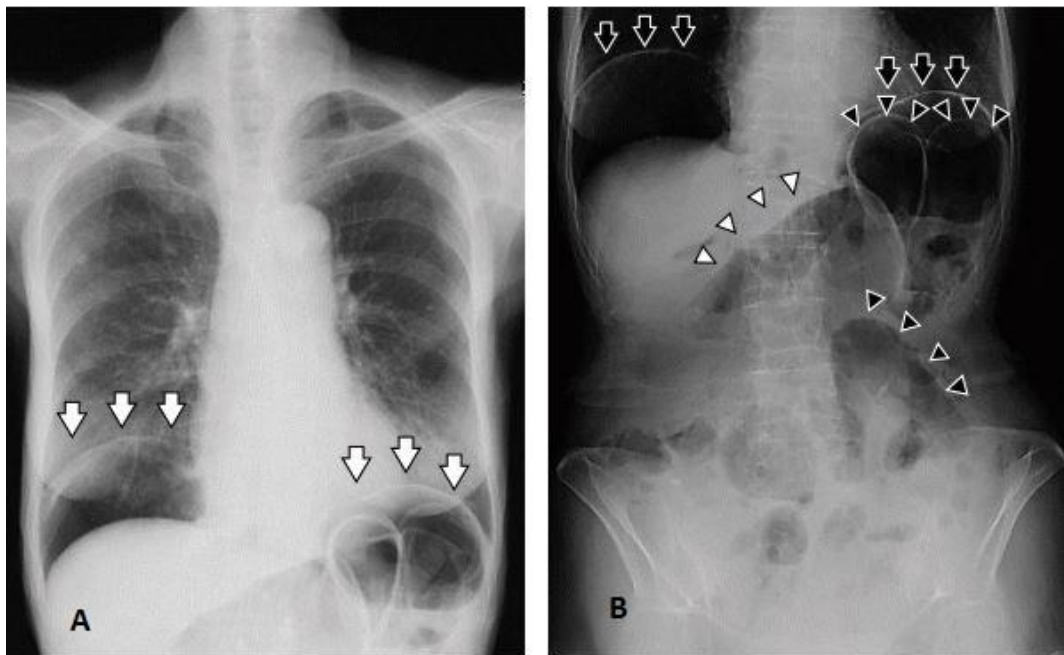
jacente (la sclérodémie en est un bon exemple). Les manifestations cliniques de SIBO dépendent de la gravité de la maladie [204, 205].

### **3.4.3. La pneumatose kystique intestinale :**

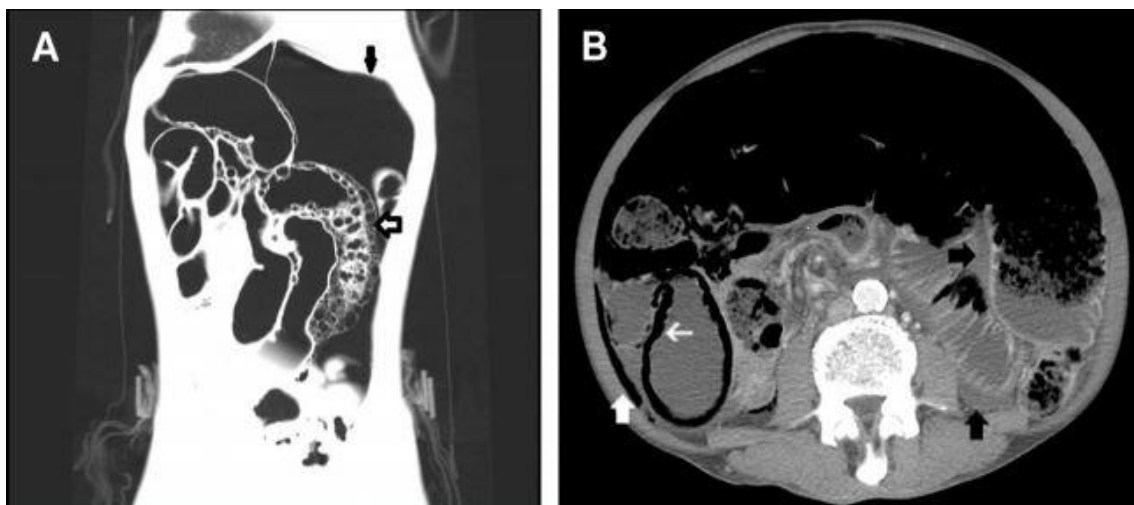
La pneumatose kystique intestinale (PCI) est une complication gastro-intestinale rare de la sclérodémie systémique (ScS), il s'agit d'une affection bénigne sans signification particulière, bien qu'elle puisse indiquer une maladie plus avancée [140]. Elle se caractérise par des collections de gaz libres sous-muqueuses et / ou sous-séreuses, formant des lésions kystiques dans le tractus gastro-intestinal et les tissus voisins [148, 206-210].

Bien que l'étiologie de la pneumatose kystique intestinale reste incertaine, elle est attribuée à une production excessive de gaz due à une prolifération bactérienne et à une augmentation de la pression luminale causée par une obstruction intestinale. Une pression luminale élevée peut permettre à l'excès de gaz de migrer dans la paroi intestinale à travers une muqueuse endommagée [139, 143, 148].

Cette complication est généralement asymptomatique et décelée accidentellement par l'utilisation généralisée de radiographie et de la tomodensitométrie (Fig. 27, 28), la radiographie est caractérisée par des kystes radiotransparents dus à la présence d'air dans la sous-muqueuse ou la sous-séreuse.; Cependant, il peut être accompagné de douleurs abdominales. Les kystes intraluminaux peuvent se rompre, entraînant un pneumopéritoine bénin [207, 211]. Les présentations cliniques et les caractéristiques d'imagerie dans cette condition peuvent simuler une véritable perforation gastro-intestinale. Un diagnostic précis est donc essentiel car la pneumatose kystique intestinale est généralement traitée de manière conservatrice [192, 212].



**Fig. 27 : (A) Une radiographie thoracique montrant un pneumopéritoine dans les régions sous-diaphragmatiques bilatérales (flèches).(B ) Un abdomen sans préparation montrant plusieurs boucles dilatées de l'intestin grêle (flèches) [206].**



**Fig. 28 : TDM chez un patient sclérodermique (A) Une pneumatose étendue comprenait à la fois les poches d'air sous-muqueuses et sous-séreuses (flèche blanche) et l'air extraluminal (flèche noire).(B) Un air intramural circonférentiel (sous-muqueux et sous-séreux) dans le côlon droit proximal (flèche blanche fine), de même que le pneumopéritoine (flèche blanche épaisse) [213].**

#### **3.4.4. Malnutrition :**

Ces dernières années, l'état nutritionnel des patients atteints de ScS et l'impact de la malnutrition sur l'évolution de la maladie ont fait l'objet d'une attention croissante. La malnutrition semble être un phénomène courant chez les patients atteints de ScS, qui n'est pas identifiée de manière fiable par un indice de masse corporelle faible (IMC) seul [218].

Comme discuté tout au long de ce chapitre, il existe de nombreux contributeurs potentiels à la malnutrition chez les patients atteints de ScS avec une atteinte du tube digestif. Certains facteurs, tels que l'atteinte buccale et la gastroparésie, peuvent principalement limiter la capacité à prendre des aliments par la bouche [214, 215].

D'autres affections, telles que la pseudo-obstruction intestinale et le SIBO, entravent également la digestion et / ou l'absorption dans l'intestin grêle.

En outre, l'activité inflammatoire peut contribuer à la malnutrition chez les patients atteints de ScS, de manière similaire à l'état cachectique chez les patients atteints de cancer ou chez les patients dialysés [221]. En Plus, les patients souffrent fréquemment de problèmes de santé mentale, tels que des troubles dépressifs ou la fatigue, susceptibles de réduire encore l'appétit et la consommation de nourriture. L'impact négatif de la malnutrition sur la mortalité, la morbidité et la qualité de vie dans diverses maladies est bien établi [216].

On estime qu'environ 30% des patients atteints de ScS présentent un risque de malnutrition [217]. Les patients présentent souvent des signes liés à une malabsorption, notamment une perte de poids, une stéatorrhée, des carences vitaminiques et nutritionnelles [204]

Baron et al. [4] ont évalué l'état nutritionnel de 586 patients du registre du groupe de recherche sur la sclérodémie au Canada à l'aide de l'outil de dépistage universel de la malnutrition (MUST) et ont montré que 18% de la population était à risque élevé de malnutrition. De même, Caporali et al. [5] ont signalé une prévalence de 15% de malnutrition (définie par un IMC <20 kg / m<sup>2</sup> et / ou une perte de poids involontaire au moins 6 mois auparavant  $\geq$  10%) chez 186 patients atteints de ScS.

En plus d'envisager une perte de poids, il est important d'évaluer les niveaux sériques de divers nutriments dans le cadre de l'évaluation de la malnutrition (par exemple, numération sanguine complète, ferritine, folate, vitamine B<sub>12</sub>, vitamine D, vitamine A et préalbumine) [140].

### **3.5. L'atteinte colique**

L'atteinte colique est présente chez 20 à 50% des patients atteints de ScS [152, 192, 200]. Bien que de nombreux patients puissent être asymptomatiques suite à une atteinte du côlon, les principaux symptômes cliniques des manifestations coliques chez les patients atteints de ScS sont la constipation et la diarrhée [140, 148, 195].

La dysmotilité du côlon, suivie d'un retard du transit du colon, sont responsables d'une constipation grave. Les patients atteints de ScS avec des manifestations coliques ont aussi fréquemment un SIBO, par conséquent, la constipation n'est généralement pas prolongée en raison de la diarrhée provoquée par SIBO et l'incontinence fécale [123, 222, 223].

Les patients atteints de ScS développent parfois une diverticulose dans le côlon. L'atrophie du muscle lisse de la paroi du côlon provoque une dilatation et une perte des haustrations conduisant à des diverticules «à bouche large» [148, 224]. La figure 29 montre la perte des haustrations dans la branche ascendante du gros intestin chez un patient sclérodermique. Ces diverticules à «bouche large»

peuvent devenir ulcérés, infectés, voire perforés par un fécalome.

Les patients atteints de SCS développent généralement une tégangiectasie du côlon, qui provoque parfois des saignements qui conduisent à une anémie [139] .

Semblable à la pseudo-obstruction de l'intestin grêle, une pseudo-obstruction du côlon peut se développer en cas de dysmotilité colique grave [140], elle se manifestant par une occlusion intestinale épisodique sans aucune composante mécanique malgré les signes et symptômes d'une véritable occlusion intestinale [223]. Les patients présentent généralement des nausées, des vomissements, une distension abdominale et des modifications des habitudes intestinales. La pseudo-obstruction intestinale chronique est le résultat d'une altération grave de la contractilité du gros intestin [223].



**Fig. 29 : perte des haustrations dans la branche ascendante du gros intestin chez un patient sclérodermique [148].**



### 3.6. Dysfonctionnement Ano-rectal :

Les atteintes ano-rectales sont courantes et ont été rapportées chez 50 à 70% des patients atteints de ScS [225]. Plusieurs études ont mesuré différents éléments ano-rectal: tonus, réflexe local, sensation et motilité. Dans la plupart des cas, le sphincter anal interne (SAI) est affecté, ce qui entraîne des symptômes tels que l'incontinence fécale, la constipation, fécalome, défécation douloureuse et le prolapsus rectal [225, 226].

Des études ont montré que la prévalence de l'incontinence fécale dans la ScS variait entre 20 et 40% [225, 227-231], elle peut survenir en raison d'une altération de la fonction du sphincter anal, d'une diminution de la sensation ano-rectale, des propriétés anormales de la paroi ano-rectale, d'une altération du transit gastro-intestinal, de la constipation avec sur-débordement, du prolapsus rectal, de la diminution de la compliance rectale et de la diarrhée résultant de la dysmotilité du petit ou du gros intestin et de la malabsorption [232].

Les modifications du muscle lisse du sphincter anal interne dues à une neuropathie ou à une myopathie entraînant une diminution de la réponse inhibitrice du SAI sont considérées comme la cause principale de l'incontinence fécale lors de la ScS [233-235]. Des études manométriques ont mis en évidence un réflexe inhibiteur ano-rectale absent ou diminué et une pression de contraction volontaire diminuée [233, 235-238], et des études par imagerie ont montré une atrophie des sphincters anaux internes et externes [234, 236, 239, 240].

les troubles ano-rectaux ont un impact significatif sur la qualité de vie en raison des déficiences physiques et psychologiques [226-241-245]. Il est important de noter que souvent les patients ne communiquent pas volontairement d'informations sur les problèmes d'incontinence fécale, même si cela peut être une source de morbidité importante [246, 247], près de 24% des patients ne signalent

pas d'incontinence fécale en raison de la nature pénible de cette affection d'où l'intérêt d'un interrogatoire minutieux [239].

### **3.7. L'atteinte hépatique :**

Par rapport à l'atteinte du tractus digestif, l'atteinte hépatique et biliaire est beaucoup plus rare lors de la sclérodémie systémique, touchant entre 1,1 à 1,5% des patients [132, 248]. Parmi celles-ci, la cirrhose biliaire primitive (CBP) est la plus courante, représentant jusqu'à 76,1% de ces cas [249].

L'hyperplasie nodulaire régénérative du foie, l'hypertension portale idiopathique, la rupture spontanée du foie, l'infarctus du foie massif et l'obstruction des voies biliaires intra-hépatiques liées à une vascularite sont d'autres causes suggérées d'affection hépatique [148, 248, 250, 251]. Rarement, une atteinte hépatique peut être due à une hépatite auto-immune, qui, lorsqu'elle survient, est presque toujours associée à la forme limitée de la ScS [252, 253].

### **3.8. L'atteinte pancréatique :**

Les manifestations pancréatiques de la ScS sont beaucoup moins décrites et souvent confondues avec les symptômes de la SIBO [254].

L'atteinte du tissu pancréatique liée à la ScS se caractérise à la fois par une inflammation et par une conversion du parenchyme fonctionnel en stroma fibreux, parfois avec remplacement du parenchyme par de la graisse [263].

La ScS provoque une insuffisance pancréatique exocrine, rarement significative sur le plan clinique [255, 256, 260]. L'atteinte pancréatique peut se manifester par une pancréatite aiguë, une insuffisance pancréatique sans douleur ou avec des poussées douloureuses, ou un syndrome de malabsorption [174, 257].

Des cas de nécrose pancréatique, de pancréatite hémorragique aiguë et de pancréatite chronique ont été rapportés dans la ScS en raison d'une atteinte du sphincter d'Odi conduisant à une sténose [171, 172].

L'insuffisance pancréatique exocrine est facilement et efficacement traitée avec un traitement enzymatique substitutif du pancréas [261]. Par conséquent, il est important d'identifier les patients atteints de ScS souffrant de ce trouble.

Au cours des dernières décennies, la mesure de l'élastase fécale a été reconnue comme une méthode fiable de dépistage de l'insuffisance pancréatique exocrine cliniquement significative, avec une sensibilité rapportée supérieure à 90% [262]. L'évaluation de la fonction pancréatique exocrine par la mesure de l'élastase fécale a également été recommandée dans l'évaluation de la malnutrition et de la stéatorrhée associées à la ScS [135, 151].

Une étude récente (portant sur 112 patients et 52 sujets de contrôle appariés pour le sexe et l'âge) a démontré que la fonction pancréatique exocrine est généralement préservée dans la ScS même si les analyses radiologiques montrent une atteinte pancréatique [263].

#### **4. Les manifestations respiratoires :**

Les manifestations respiratoires, telles que la dyspnée d'effort, la toux ou les douleurs thoraciques, sont fréquentes au cours de la ScS. Elles sont le plus souvent en rapport avec une pneumopathie infiltrante diffuse (PID), une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et/ou une cause cardiaque (atteinte myocardique, trouble du rythme ou de la conduction) [264, 265].

Cependant, des manifestations pulmonaires plus rares peuvent survenir comme une embolie pulmonaire, une pneumopathie d'aspiration ou opportuniste, un pneumothorax, une pneumopathie médicamenteuse ou même un cancer pulmonaire. Enfin, une anémie, conséquence d'un saignement digestif ou d'une malabsorption, peut être à l'origine d'une dyspnée [264, 265].

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) constituent les complications pulmonaires les plus fréquentes et de loin les plus graves. Elles sont aujourd'hui considérées comme les deux premières causes de décès au cours de cette maladie comme le montrent plusieurs grandes méta-analyses [266–271].

#### **4.1. Pneumopathie infiltrante diffuse :**

La PID est une des atteintes viscérales les plus fréquentes de la ScS, allant de 16 à 90 %, voire à 100 % dans des séries autopsiques. Près de 90% des sujets atteints de sclérodémie qui ne présentent pas de symptômes d'atteinte respiratoire présentent des modifications compatibles avec la PID à la tomodensitométrie, et 100% présentent des modifications histopathologiques à l'autopsie [266, 272–277].

La PID complique le plus souvent la forme cutanée diffuse de la ScS [278–282], mais peut également être associé à la forme limitée de la maladie ou à la ScS sans atteinte cutanée (ScS sine scleroderma) [196]. Certains facteurs ont été décrits comme associés au développement de PID et incluent notamment la présence de la forme diffuse de la SCS, l'appartenance ethnique afro-américaine, un âge plus avancé au début de la maladie, une durée plus courte de la maladie, la présence des anticorps antitopoisomérase I et / ou absence d'anticorps anticentromère, une élévation des enzymes musculaires ainsi que l'existence d'une hypothyroïdie ou d'une atteinte cardiaque spécifique [281, 284–292].

Cliniquement, les PID de la ScS sont souvent asymptomatiques, le diagnostic doit être évoqué d'abord devant l'apparition de signes respiratoires tels qu'une dyspnée d'effort, une toux sèche ou une asthénie importante. L'examen physique recherche des crépitations « Velcro » des deux bases à l'auscultation pulmonaire [293, 294].

En règle, l'apparition de signes de décompensation cardiaque droite est très tardive et les œdèmes des membres inférieurs peuvent être masqués par les lésions de sclérose. Enfin, chez certains patients ayant une forme diffuse de la maladie, on peut observer des lésions de sclérose du tronc qui peuvent gêner l'ampliation thoracique [264]

Les PID de la ScS apparaissent dans les premières années d'évolution de la maladie, et leur progression la plus marquée, évaluée par la diminution de la capacité vitale forcée (CVF), survient dans les premières années suivant le diagnostic [272, 273, 295].

La PID peut se manifester aux explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) par un trouble de la diffusion alvéolocapillaire (diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone [DLCO]), qui est souvent le signe le plus précoce, ou un trouble ventilatoire restrictif et une diminution de la CVF [265, 296].

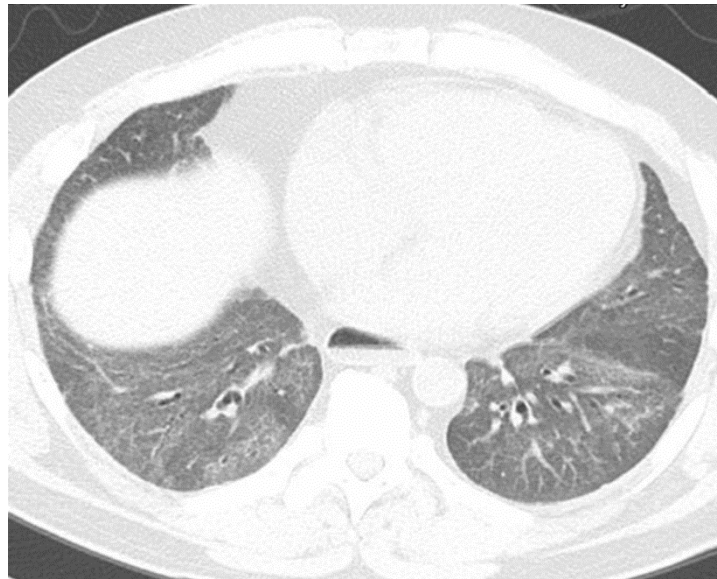
La radiographie thoracique est souvent normale initialement. La tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) thoracique en coupes fines met en évidence précocement des micronodules, des opacités en verre dépoli prédominant aux régions postérobasales [297] (Fig. 30). Des opacités en rayon de miel et des bronchectasies par traction se voient dans les formes plus évoluées [265, 298] (Fig. 31).

Le schéma d'imagerie le plus commun observé sur TDM-HR est la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) caractérisé par des opacités en « verre dépoli », alors que les destructions en « rayon de miel » sont généralement en rapport avec la présence, sur le plan histologique, d'une fibrose et constituent la lésion dominante des pneumopathies infiltrantes communes (PIC) [299].

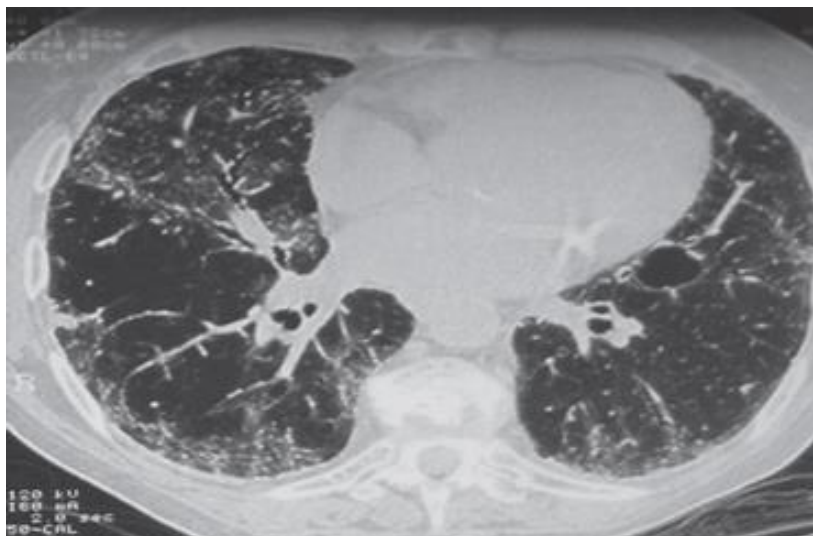
La fréquence élevée des atteintes interstitielles pulmonaires de la ScS et leur enjeu pronostique amènent à proposer un dépistage précoce de ces atteintes par la réalisation d'une TDM-HR et d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure du DLCO. Plusieurs études ont évalué et comparé la valeur des tests des EFR et de la TDM-HR pour le dépistage et la surveillance de la fibrose pulmonaire [300].

Même si le HRCT semble être un outil plus précis [301, 302], les coûts associés et la charge de rayonnement rendent l'EFR en série une méthode privilégiée pour la surveillance à long terme de l'atteinte pulmonaire [300].

Cependant, même chez les patients présentant une fibrose nette sur la TDM-HR, la CVF peut être normale [302]. Étant donné qu'une DLCO réduite peut être le résultat d'une hypertension artérielle pulmonaire et / ou d'un emphysème plutôt que d'une PID ou en plus de celle-ci [303, 304], il est important que la DLCO soit interprétée dans l'ensemble du contexte clinique, la TDMHR n'est pas répétée de manière systématique mais uniquement en cas d'aggravation des EFR.



**Fig. 30 : TDM-HR chez un patient atteint de sclérodémie systémique présentant des micronodules basales prédominantes et des opacités en verre dépoli [A 188].**



**Fig. 31 : TDM-HR chez un patient atteint de sclérodémie systémique présentant Fibrose débutante en rayon de miel, bronchiectasies, bulle d'emphysème paracardiaque [264].**

Sur le plan diagnostique, en raison de son caractère invasif, la biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement réalisée, mais elle offre l'avantage théorique d'exclure d'autres processus pathologiques dans les cas de caractéristiques atypiques sur la TDM-HR. De plus, il s'avère que la nature des opacités observées sur le scanner est assez bien corrélée aux données histologiques [264, 278, 279].

Dans l'étude de Bouros et al qui a incluse 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 [306]. Donc les risques de pratiquer une biopsie chirurgicale doivent être soigneusement pris en compte, étant donné la possibilité de coexistence d'une hypertension artérielle pulmonaire, ce qui augmente le risque de morbidité et de mortalité lié à cette procédure [305].

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) peut montrer une augmentation des neutrophiles et / ou des éosinophiles, suggérant une alvéolite, mais n'apporte aucune valeur supplémentaire aux résultats physiologiques et TDM-HR en tant que facteur prédictif de la progression ou de la réponse au traitement [307]. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) et la biopsie pulmonaire n'ont d'intérêt que dans les situations de doute diagnostique comme la suspicion d'une infection respiratoire, chez des patients immunodéprimés [264, 278].



## 4.2. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

### 4.1.1. Définitions des hypertensions pulmonaires

**Tableau 2 : Définitions des hypertensions pulmonaires [633]**

Définition	Critères hémodynamiques	Groupes de la classification
HTP précapillaire	PAPm > 20 mmHg PCP < 15 mmHg RVP > 3 unités Wood	1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) 3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques 4. HTP thromboembolique chronique (HTP-TEC) 5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain
HTP postcapillaire isolée	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP < 3 unités Wood	2. HTP des cardiopathies gauches 5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain
HTP pré et postcapillaire combinée	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP > 3 unités Wood	

#### 4.1.2. Classification des hypertensions pulmonaires. [633]

<b>1. Hypertension artérielle pulmonaire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopathique</li> <li>1.2 Héritable</li> <li>1.3 Induite par des médicaments ou des toxiques</li> <li>1.4 Associée à : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1.5.1 Connectivites</li> <li>- 1.5.2 Infection par le VIH</li> <li>- 1.5.3 Hypertension portale</li> <li>- 1.5.4 Cardiopathies congénitales</li> <li>- 1.5.5 Bilharziose</li> </ul> </li> <li>1.5 Répondeurs à long terme aux antagonistes calciques</li> <li>1.6 HTP avec signes évoquant une maladie veinoocclusive pulmonaire et/ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire</li> <li>1.7 HTP persistante du nouveau-né</li> </ul>
<b>2. HTP des cardiopathies gauches</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 Insuffisance cardiaque à FEVG préservée</li> <li>2.2 Insuffisance cardiaque à FEVG diminuée</li> <li>2.3 Valvulopathies</li> <li>2.4 Lésions postcapillaires obstructives congénitales</li> </ul>
<b>3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 BPCO</li> <li>3.2 Pneumopathies interstitielles</li> <li>3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives</li> <li>3.4 Hypoxie sans maladie pulmonaire</li> <li>3.5 Anomalies du développement</li> </ul>
<b>4. HTP liée à une obstruction artérielle pulmonaire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 HTP thromboembolique chronique</li> <li>4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires</li> </ul>
<b>5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 Maladies hématologiques</li> <li>5.2 Maladies systémiques</li> <li>5.3 Autres</li> <li>5.4 Maladies cardiaques congénitales complexes</li> </ul>

#### **4.1.3. L'étude clinique des hypertensions artérielles**

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication fréquente et grave de la sclérodémie systémique [265]. L'HTAP se définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) mesurée à 25 mmHg ou plus au repos, avec une PAP d'occlusion (PAPO) mesurée inférieure à 15 mmHg à l'occasion d'un cathétérisme droit. Les critères supplémentaires peuvent inclure un débit cardiaque normal ou réduit, ou une résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 3 unités de Wood [264, 308–312].

La prévalence de l'HTAP dans la ScS est variable et dépend de la méthode de détection et de la population étudiée. En utilisant l'échocardiographie Doppler transthoracique pour dépister les patients atteints de ScS, la prévalence de l'HTAP se situerait entre 13% et 35% [313–314]. Cependant, lorsque le cathétérisme cardiaque droit est pratiqué sur des patients atteints de ScS «à haut risque» (définis comme une combinaison de résultats anormaux d'échocardiographie, une réduction de la DLCO en l'absence de fibrose pulmonaire, une chute précipitée de la DLCO, une dyspnée inexpliquée), on note une prévalence de 7 à 13% [315–321].

L'HTAP peut se développer à n'importe quel moment de l'évolution de la ScS [319–322] et est plus fréquents dans la forme limitée de ScS que dans la forme diffuse [323–326]. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme étant associés au développement d'une HTAP chez un patient sclérodermique (encadré1)

- **Âge avancé (> 65 ans)**
- **Sexe féminin**
- **Durée d'évolution prolongée de la ScS (> 10 ans)**
- **Sous-type cutané limité**
- **Présence d'anticorps anticentromère**
- **Taux de NT-proBNP élevé**
- **Ratio CVF/DLCO > 1**

**Encadré.1 : Facteurs de risque associés à la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire chez un patient sclérodermique [315, 319, 327, 331].**

De plus, les patients âgés au moment du début des symptômes en rapport avec la ScS sont à plus haut risque de développer une HTAP [326, 328, 332].

Les symptômes liés à l'HTAP ne sont pas spécifiques, les symptômes communs de l'HTAP comprennent une dyspnée d'effort, une asthénie et des douleurs thoraciques. Les syncopes, hémoptysie et dysphonie (dans le cadre d'un syndrome d'Ortner) constituent des signes de gravité [264, 294, 311].

L'examen clinique peut révéler un souffle systolique d'insuffisance tricuspide ou diastolique d'insuffisance pulmonaire, un éclat du 3<sup>e</sup>1, et des signes d'insuffisance cardiaque droite [333]. Si certains signes cliniques non spécifiques orientent vers une HTAP (comme des signes d'insuffisance cardiaque droite, une dyspnée, une asthénie, une douleur thoracique, des palpitations), la majorité des patients qui développent une HTAP associée à une connectivite sont peu symptomatiques, particulièrement du fait de la limitation de leurs activités [264, 326].

L'absence de signes spécifiques et l'adoption d'un mode de vie sédentaire conduit à un retard diagnostique important et les patients atteints d'HTAP se présentent le plus souvent avec une dyspnée de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) (63 % et 12 % respectivement dans l'analyse du registre français

des HTAP, avec un délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de 27 mois) [334]. Ainsi, un faible pourcentage est diagnostiqué à un stade précoce asymptomatique [335].

En plus l'HTAP est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de ScS [267, 336–338], et le pronostic de l'HTAP compliquant une ScS semble plus sombre que celui d'une HTAP associée à d'autres processus pathologiques [339–342]. Dans une cohorte internationale de patients atteints de ScS, l'HTAP représentait près de 35% des décès et était également le plus puissant prédicteur indépendant de la mortalité dans cette population [336], et malgré les récents progrès réalisés dans l'arsenal thérapeutique, la survie de l'HTAP est encore faible avec une survie médiane de 3 ans [343].

Ces données soulignent l'importance d'un dépistage systématique de l'HTAP chez les patients atteints de sclérodémie systémique. Mais bien que les experts s'accordent sur l'importance du dépistage de la ScS–HAP pour détecter une atteinte vasculaire à un stade précoce, il existe moins de consensus sur l'algorithme le plus efficace pour confirmer la présence de l'HTAP.

Le diagnostic formel de l'HTAP repose sur la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit qui affirmera la nature précapillaire de l'élévation de la pression pulmonaire et écartera ainsi une hypertension pulmonaire postcapillaire consécutive à une atteinte myocardique non rare dans la ScS [344]. Plusieurs algorithmes ont été proposés qui reposent sur diverses combinaisons de symptômes, de résultats d'examen physique, de biomarqueurs, d'EFR et de résultats d'échocardiographie afin de déterminer quels patients méritent une étude définitive avec cathétérisme cardiaque droite [316, 328, 333, 345, 346].

Un algorithme de dépistage incluant l'évaluation des symptômes, l'échocardiographie Doppler et le cathétérisme cardiaque droit a été étudié dans le cadre d'une étude multicentrique prospective française menée par le groupe d'investigateurs Itinerair-Scleroderma, qui a recruté 599 patients atteints de sclérodémie [316]. L'étude était limitée aux patients sans anomalie significative de la fonction pulmonaire. Les patients présentant une vitesse d'insuffisance tricuspide (VIT) > 3 m/s quels que soient les symptômes et les patients présentant une VIT entre 2,5-3 m / s avec dyspnée ont été considérés à risque d'HTAP et ont subi un cathétérisme cardiaque droit.

Le cathétérisme cardiaque droit a confirmé une HTAP modérée chez 18 des 33 patients soupçonnés d'être atteints d'HTAP sur la base des symptômes et / ou d'une échocardiographie Doppler. Douze des 33 patients ne présentaient pas d'HTAP, et il a été confirmé que 3 patients avaient un dysfonctionnement cardiaque gauche. Cet algorithme a permis une détection précoce de la ScS-HTAP; Cependant, un nombre important de patients subissant un cathétérisme cardiaque droit n'avaient pas d'HTAP.

L'Australian Scleroderma Interest Group (ASIG) a suggéré un autre algorithme de dépistage qui utilise les niveaux de NT-proBNP et les données d'EFR pour prédire la présence d'HTAP [345]. Les données permettant de développer cet algorithme ont été recueillies dans l'étude australienne sur la sclérodémie, une étude multicentrique sur les facteurs de risque et de pronostic dans la sclérodémie systémique.

Les taux de NT-proBNP chez des patients atteints de ScS présentant une HTAP confirmée ont été comparés à un groupe à risque d'HTAP, un groupe de PID, et un groupe de contrôles sans signe de complications cardiopulmonaires. Les taux de NT-proBNP étaient positivement corrélés à la PAP systolique par échocardiographie

transthoracique, PAPm par cathétérisme cardiaque droit, résistance vasculaire pulmonaire et pression auriculaire droite moyenne.

Les auteurs ont proposé un modèle dans lequel les patients soumis à un dépistage étaient positifs lorsque le NT-proBNP était  $\geq 209,8$  pg/ml et / ou que DLCO était  $< 70,3\%$  avec  $CVF/DLCO = 1,82$ . Ils ont noté une sensibilité de 100% avec une spécificité de 77,8% pour la ScS-HTAP, mais ont reconnu la nécessité d'une validation prospective du modèle.

Plus récemment, ayant observé que 19 % des patients sclérodermiques à haut risque d'HTAP (ScS depuis plus de trois ans et  $DLCO < 60\%$  de la DLCO prédite) avaient bel et bien une HTAP confirmée par cathétérisme droit, les auteurs de l'étude DETECT ont proposé un algorithme pour la réalisation d'une mesure invasive de la PAPm. Cet algorithme s'appuie sur des critères cliniques (CVF % prédite/DLCO % prédite, présence passée ou actuelle de téléangiectasies, anticorps anticentromère, NT-proBNP sérique, uricémie, déviation axiale droite à l'électrocardiogramme [ECG]), puis sur des données échographiques (surface de l'oreillette droite et vitesse de régurgitation tricuspидienne), et incite à la réalisation du cathétérisme cardiaque droit dans 62 % contre 40 % quand les recommandations de la Société européenne de cardiologie étaient appliquées, permettant de diminuer le taux de faux négatifs à 4 % versus 29 % [328].

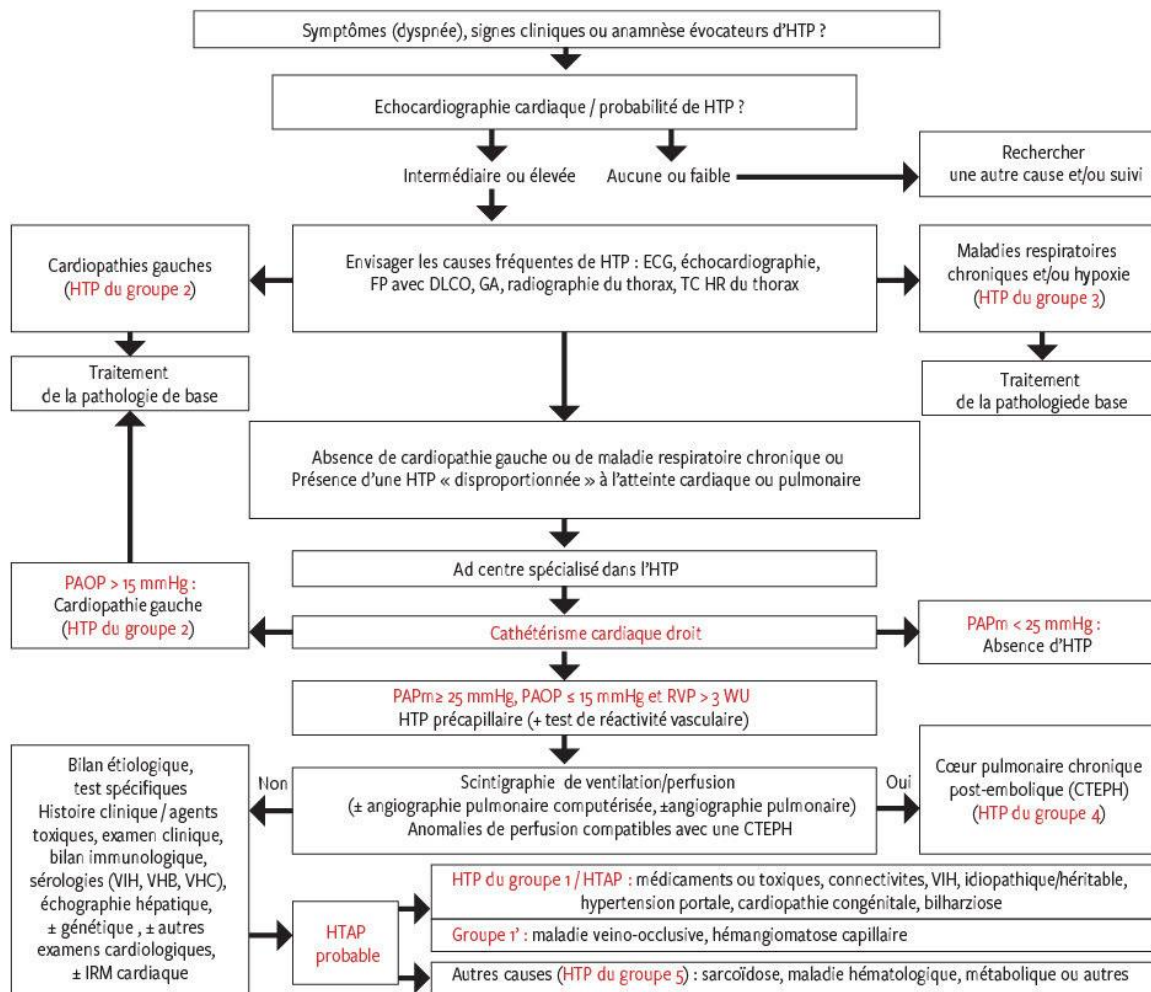
Les recommandations récapitulatives pour le dépistage de l'HTAP dans la ScS tirées des Lignes directrices de 2015 de la Société européenne de cardiologie / Société européenne de pneumologie (ESC / ERS) pour le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont résumées dans l'encadré 2. Elles préconisent une approche combinée intégrant des biomarqueurs, des EFR et échocardiographie pour le dépistage initial chez les patients atteints de sclérodémie systémique.

- L'échocardiographie au repos est recommandée comme test de dépistage chez les patients asymptomatiques atteints de sclérodémie systémique.
- Une approche combinée (incluant des biomarqueurs, des EFR et une échocardiographie) devrait être envisagée pour prédire l'HTAP dans les ScS.
- Le dépistage initial à l'aide de l'algorithme DETECT par étapes peut être envisagé chez les patients adultes atteints de sclérodémie systémique de plus de 3 ans et dont la DLCO < 60 % de la DLCO prédite.
- Le dépistage annuel avec échocardiographie, EFR et biomarqueurs peut être envisagé chez les patients atteints de sclérodémie systémique.
- Les patients atteints de ScS avec une PAPm comprise entre 21 et 24 mmHg doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en raison du risque plus élevé d'HTAP.
- L'échocardiographie à l'effort n'est pas recommandée pour prédire l'HTAP dans les populations à haut risque.

**Encadré.2 : Recommandations ESC / ERS 2015 pour le dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la sclérodémie systémique [333].**

L'échocardiographie à l'effort a été utilisée pour la détection précoce de l'HTAP dans la sclérodémie systémique [347, 348]; toutefois, le ESC / ERS ne recommande pas cette approche. Un algorithme de diagnostic récapitulatif est fourni à la figure 32.





**Fig.32 : Arbre décisionnel pour le diagnostic d'une hypertension pulmonaire [349]**

### 4.3. 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 [264].

#### 4.3.1. Pneumopathie infectieuse : [264]

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 *Pneumocystisjiroveci*, 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.

#### **4.3.2. Embolie pulmonaire**

Les patients atteints de ScS présentent un risque considérablement accru de thromboembolie veineuse notamment l'embolie pulmonaire, en particulier au cours de la première année suivant le diagnostic de ScS. Une surveillance accrue de cette issue potentiellement fatale et de ses facteurs de risque modifiables est justifiée dans cette population de patients [350–352].

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 inexpliquée, 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) [264].

#### **4.3.3. Pneumothorax**

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 [353-357], 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.

#### **4.3.4. Pleurésie [264, 358-360]**

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.

#### **4.3.5. Pneumopathie médicamenteuse [264]**

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.

#### **4.3.6. Pneumoconioses [264]**

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.

#### **4.3.7. Cancer du poumon :**

Plusieurs grandes études ont révélé une augmentation significative de l'incidence du cancer du poumon chez les patients atteints de ScS [361–367]. 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 [368–370].

La majorité des patients atteints de sclérodémie qui développent un cancer du poumon présentent une fibrose pulmonaire sous-jacente, sont de sexe féminin et les tumeurs les plus fréquentes sont un adénocarcinome ou des carcinomes bronchiolo-alvéolaires [371, 372], non nécessairement associées au tabagisme [363].

Par ailleurs, 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 des néoplasies synchrones à une ScS [373]. Dans une autre étude, sur 16 cancers synchrones à une ScS avec anticorps anti-ARN polymérase III, deux étaient des cancers bronchiques [374].

De plus, l'utilisation fréquente de médicaments immunosuppresseurs, tels que le cyclophosphamide, peut prédisposer au développement du cancer du poumon indépendamment de l'influence de la maladie sous-jacente [B26, 375].

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. L'Atteinte cardiaque :**

L'atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique peut être primitive, c'est-à-dire liée à la ScS elle-même ou secondaire à l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), à l'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie infiltrante à l'origine d'une dilatation des cavités droites, ou bien encore à une hypertension artérielle accompagnant le plus souvent une atteinte rénale [376-379].

Le cœur est l'un des principaux organes couramment impliqués dans la ScS, avec une prévalence clinique estimée entre 15% et 35% [380-383] et dans 21% à 100% des cas d'autopsie [276, 384], la fibrose myocardique a été identifiée chez 50 à 80% des patients atteints de ScS [385].

L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire, montre une atteinte cardiaque chez deux tiers des patients atteints d'une ScS, la plupart de ces patients sont sous-cliniques, en particulier au début de leur maladie [386-388].

Si la fibrose myocardique est la principale caractéristique du cœur sclérodémique. Toutes les structures cardiaques (péricarde, myocarde et endocarde) peuvent être atteintes dans la ScS. Les patients peuvent présenter une grande variété de manifestations cliniques et subcliniques (myocardite, fibrose myocardique, dysfonctionnements systoliques et diastoliques ventriculaires, ischémie myocardique et anomalies de l'artère coronaire, péricardite et épanchement péricardique, troubles de la conduction ou du rythme, et mort subite) [385, 389-391].

**L'atteinte primitive du myocarde** au cours de la ScS résulte de la combinaison de plusieurs anomalies : l'accumulation du collagène et remplacement des cardiomyocytes par de la fibrose ( focale ou diffuse) , les atteintes musculaires liées à la ScS, et les atteintes de la microcirculation intra-myocardique<sup>1</sup>, qu'elles soient organiques responsables de la diminution des réserves vasculaires ou fonctionnelles réalisant un « phénomène de Raynaud myocardique », favorisant les lésions d'ischémie-perfusion et aggravant les phénomènes de remodelage [378]. Ces altérations peuvent se traduire cliniquement par des douleurs angineuses ou un tableau d'insuffisance cardiaque.

**Le dysfonctionnement ventriculaire diastolique** (du VG puis du VD) avec une hypertrophie des parois est la première manifestation de la fibrose myocardique. Il peut se compliquer d'une HTAP cette fois postcapillaire, posant l'indication d'un cathétérisme cardiaque droit. La fonction systolique est généralement conservée [392, 393].

**L'épanchement péricardique** est la forme la plus fréquente de L'atteinte péricardique au cours de la ScS (33 à 72 % dans les études autopsiques [394]. Bien que souvent asymptomatique, sa présence constitue un élément de gravité, témoignant de la sévérité d'une HTAP ou d'insuffisance cardiaque ou comme marqueur d'une crise rénale sclérodermique [394], d'où l'intérêt d'évoquer ce diagnostic chez tout patient sclérodermique se présentant avec douleur thoracique. Autres atteintes incluent la péricardite aiguë et péricardite constrictive [394].

**Les atteintes endocardiques** sont très rares. Elles intéressent principalement les valves mitrales (prolapsus des valves, insuffisance, épaissement de l'appareil sous-valvulaire) et les valves aortiques, de faible grade, et elles ne semblent pas affecter le pronostic de la ScS [395].

**Les troubles de conduction et du rythme** sont assez fréquents au cours de la sclérodémie systémique (25% et 67 % respectivement [396, 397]. Ils peuvent être la manifestation de la fibrose du système de conduction, comme ils peuvent être secondaires à la fibrose myocardique, l'atteinte péricardique ou l'HTAP [398]. Ils se traduisent sur le plan clinique par des palpitations, des lipothymies voire même une mort subite. L'Holter ECG constitue l'examen de référence pour la détection de ces troubles, les principales anomalies étant l'allongement de l'espace PR et les blocs de branches pour les troubles de conduction, tandis que les troubles de rythme sont dominés par les arythmies supraventriculaires [395].

## **6. L'Atteinte rénale :**

Les complications rénales sont fréquentes, la prévalence étant estimée à environ 50% et la prévalence pouvant aller de 60 à 80% par autopsie [399–401].

La crise rénale de la sclérodémie (CRS) est une manifestation dramatique et classique de la sclérodémie, historiquement connue comme la cause dominante de décès liés à la sclérodémie [402–403].

Reflétant la vasculopathie qui caractérise la ScS, même en l'absence de crise rénale, des maladies et troubles rénales chroniques (IRC) autres qu'une crise rénale peuvent survenir et contribuer à l'insuffisance rénale terminale et à la mortalité [404–406]. Parmi eux on trouve : une rigidité artérielle intrarénale élevée, un débit de filtration glomérulaire réduit (DFG) isolé, une microalbuminurie et une protéinurie, une maladie rénale associée à la pénicillamine, une néphropathie associée aux antiphospholipides, la Glomérulonéphrite associée aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), et la crise rénale sclérodémique normotensive [400, 404–408].

### **6.1. La crise rénale sclérodermique:**

La crise rénale sclérodermique est la principale manifestation néphrologique observée au cours de la sclérodémie systémique. Elle survient généralement dans les quatre premières années après le début de la maladie [409], et plus encore chez les personnes diagnostiquées avec la forme diffuse par rapport aux patients atteints de la forme limitée de la maladie [405, 410].

La prévalence de la CRS varie de : 2-15% dans la forme diffuse et 0,5- 4% dans la forme limitée [411-414]. La CRS est plus fréquent dans les maladies à progression rapide, la SRC a déjà été rapportée jusqu'à 25% des ScS, mais au fil du temps, il a été constaté que l'incidence de la crise rénale semblait avoir diminué depuis l'amélioration du diagnostic précoce [415].

La CRS est définie par une hypertension artérielle maligne et une insuffisance rénale rapidement progressive, oligoanurique, sans autre étiologie que la sclérodémie systémique [402, 416]. Parfois, des élévations plus modestes de la pression artérielle et de la dysfonction rénale et parfois des présentations normotensives ont été trouvées. Le diagnostic est compliqué en cas d'hypertension maligne avec absence d'insuffisance rénale [417, 418].

#### **6.1.1. Présentation clinique :**

Parfois, les symptômes de CRS ne sont pas spécifiques, par exemple, la fatigue ou le malaise. En règle générale, les patients se plaignent de maux de tête sévères, d'une vision floue ou d'autres symptômes encéphalopathiques avec l'apparition d'une hypertension accélérée. Le diagnostic de crise rénale sclérodermique chez des patients qui n'ont pas d'atteinte cutanée est difficile. Le plus souvent il s'agit de formes précoces de la maladie, l'atteinte cutanée s'installant secondairement à la crise rénale sclérodermique, éventuellement associée à d'autres atteintes viscérales [415, 416].



La fréquence des principales manifestations cliniques et biologiques observées au cours des crises rénales sclérodermiques dans les grandes séries de la littérature est représentée dans le Tableau 3.

La plupart des patients ont une augmentation frappante de la pression artérielle et une insuffisance rénale aigue oligoanurique au début du CRS. Plus de 90% des patients ont une tension artérielle > 150/90 mm Hg [420, 425], 30% ont une pression diastolique > 120 mm Hg. Cependant, la pression artérielle est normale dans 10 % des cas de crise rénale sclérodermique, souvent à la suite d'un traitement par corticoïdes à forte dose [424], Les formes normotensives se caractérisent par une plus grande fréquence de microangiopathie thrombotique et un pronostic plus réservé que les formes avec hypertension artérielle [416].

**Tableau 3 : Principales manifestations cliniques et biologiques de la crise rénale sclérodermique. [416]**

Étude	Steen et al. [419]	Walker et al. [420]	DeMarco et al. [421]	Penn et al. [422]	Teixeira et al. [423]
Nombre de patients	195	16	18	110	50
Âge	50	54	45	51	53
Sexe, hommes (en %)	25	31	17	21	26
Symptômes <4ans (en%)	76	69	100	66 (< 1 an)	86
Sclérodémie systémiquediffuse(en%)	83	100	100	78	86
Anticorpsanti-topoisomérase I (en%)	20	6	NR	17,2	32
Anticorpsanti-centroméere(en%)	1	NR	NR	1,8	0
Hypertension artérielle(en%)	90	94	NR	NR	88
Pressionartériellesystolique /diastolique(enmmHg)	184/108	203/113	130/76	193/114	189/111
Péricardite(en%)	53	NR	NR	NR	6
Insuffisance cardiaque gauche (en %)	25	56	39	31	46
Arythmie (en %)	NR	NR	NR	NR	18
Convulsions (en %)	8	12	NR	NR	10
Encéphalopathie hypertensive(en%)	NR	NR	NR	NR	34
Hémorragieintra cérébrale(en%)	NR	NR	NR	NR	10
Microangiopathie thrombotique (en %)	30	81	NR	59	46
Plaquettes < 150 000/mm <sup>3</sup> (en %)	39	NR	NR	50	NR
Hématurie(en%)	38	NR	NR	NR	42 <sup>a</sup>
Protéinurie(en%)	63 (> 0,25 g/j)	NR	NR	NR	53 (> 0,5 g/j)

NR:non-renseigné Hématurie recherché à labandelette ou au microscope.

Sur le plan cardiopulmonaire, des signes d'insuffisance ventriculaire gauche peuvent s'observer sous la forme d'un œdème aigu pulmonaire avec une dyspnée nocturne paroxystique, des expectorations hémoptoïques et l'apparition ou la majoration de crépitations à l'auscultation pulmonaire. Un frottement péricardique ou un trouble du rythme ou un épanchement péricardique, peuvent faire partie du tableau clinique. Les signes d'insuffisance ventriculaire droite sont plus rares [402, 416, 426].

### **6.1.2. Examens biologiques :**

Dans 43 % des cas, la crise rénale sclérodermique s'accompagne d'une microangiopathie thrombotique avec une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique caractérisée par la présence de signes d'hémolyse (haptoglobine effondrée, élévations des LDH [lactate déshydrogénase] et de la bilirubine libre) et de schizocytes [420, 426–428].

L'insuffisance rénale peut être sévère et s'accompagner de troubles hydroélectrolytiques. Une protéinurie est fréquente, mais en général modérée (< 0,5 g/24 h) et ne s'accompagnant pas d'hématurie. L'hématurie parfois retrouvée sur la bandelette urinaire est en rapport avec une hémoglobinurie liée à l'hémolyse intravasculaire [426, 429].

Les anticorps anti-ARN polymérase III sont anticorps spécifiques de la sclérodémie et n'est visible que dans la sclérodémie diffuse. Environ 24 à 33% de ces patients développent un CRS. L'analyse multivariable a mis en évidence une association entre sclérodémie systémique cutanée diffuse, insuffisance rénale et absence de fibrose pulmonaire avec la présence d'anticorps anti-ARN-polymérase III [430–434].

### **6.1.3. Biopsie rénale :**

La biopsie rénale n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic de crise rénale sclérodermique dans les formes typiques. Cependant, certaines équipes l'effectuent systématiquement de façon à mieux évaluer le pronostic des crises rénales sclérodermiques [402, 419].

Cependant, elle doit être envisagée chez tous les patients présentant une présentation et des résultats atypiques, en particulier chez les patients normotendus, les patients présentant une positivité ANCA, une protéinurie sévère et un syndrome néphrotique. Chez la plupart des patients, nous ne pouvons pas effectuer la biopsie rénale immédiatement car une hypertension sévère et une thrombocytopénie fréquente augmentent considérablement le risque de saignement [402, 416].

Dans la sclérodémie systémique, les lésions classiques sont vasculaires avec atteinte prédominante des artères interlobulaires et des artères arquées. Ces lésions sont proches de celles présentes dans l'hypertension artérielle maligne. Macroscopiquement, la capsule comporte des zones hémorragiques, des infarctus, et quelquefois des lésions de nécrose corticale [435].

L'étude en microscopie optique permet d'observer un épaissement important de l'intima par un tissu conjonctif lâche et d'aspect mucoïde. Une prolifération de cellules myoépithéliales peut être associée donnant alors un aspect en « bulbe d'oignon ». Cet épaissement intimal, qui entraîne une réduction importante de la lumière artérielle, est constitué d'une accumulation de mucopolysaccharides de type acide hyaluronique [436].

La prolifération cellulaire myointimale peut conduire à la thrombose [401]. La fibrose adventitielle et périadventitielle permet de distinguer une crise rénale sclérodermique d'une autre cause d'hypertension artérielle maligne. Au cours de la

crise rénale sclérodermique, des thromboses artériolaires et glomérulaires sont parfois visibles correspondant à des lésions de microangiopathie thrombotique.

## **6.2. Les autres atteintes rénales dans la sclérodémie systémique :**

### **6.2.1. Atteinte rénale interstitielle :**

L'atteinte rénale cliniquement pertinente (non-CRS) dans SCS est rare [437]. Une atteinte rénale asymptomatique et à progression lente est présente chez 60 à 80% des patients SCS. Chez plus de la moitié des patients SCS asymptomatiques, la fonction rénale présente des marqueurs cliniques de lésions rénales (protéinurie, élévation de la créatinine sérique, hypertension, etc.) [404, 434, 438, 439].

Ces patients présentaient des preuves de maladie rénale chronique sous-jacente mais sans maladies confondantes telles que le diabète ou l'hypertension existant avant le début de leur SCS.

Les résultats histologiques ont montré des expressions de collagènes fibrillaires. Dans certains cas de SCS, l'exposition au médicament peut expliquer des modifications rénales interstitielles [426]. On ne sait pas si les cas de SCS sont plus sensibles à cela, mais la néphrite interstitielle reste un diagnostic différentiel important.

### **6.2.2. La Glomérulonéphrite :**

La glomérulonéphrite se produit dans le contexte d'une maladie du tissu conjonctif ou d'une vascularite systémique. En d'autres termes, la SCS devrait être associée à d'autres maladies immunologiques présentées par la glomérulonéphrite, principalement le lupus érythémateux disséminé et la glomérulonéphrite associée à l'ANCA [440].

Des cas d'insuffisance rénale conséquence d'une glomérulonéphrite proliférative avec présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), le plus souvent de type antimyéloperoxydase, ont été

rapportés [439, 441, 442]. L'insuffisance rénale est dans ce cas rapidement progressive, accompagnée d'une hématurie microscopique et/ou d'une protéinurie abondante, mais sans hypertension artérielle.

Une étude de 81 patients sclérodermiques atteints d'insuffisance rénale a trouvé 2 patients atteints de la forme limitée de SCS avec des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles périnucléaires (p-ANCA) ainsi que des anticorps IgG et IgM antimyéloperoxydase en circulation [443].

En conclusion, la présence d'ANCA chez les patients SCS devrait prédire la vascularite associée aux ANCA.

### **6.2.3. Atteinte rénale d'origine iatrogène :**

Une atteinte rénale d'origine iatrogène doit être évoquée au cours de la sclérodémie systémique, en particulier en cas de traitement par la D-pénicillamine. Dans l'étude de Steen et al, la protéinurie moyenne imputable à la D-pénicillamine était de 2,7 g/24 heures, et survenait environ 1,2 ans après le début du traitement par D-pénicillamine [400]. Une biopsie rénale réalisée chez six patients ayant une protéinurie persistante après l'arrêt de la D-pénicillamine retrouvait soit des lésions glomérulaires minimales, soit une glomérulonéphrite extramembraneuse [400].

## **7. L'Atteinte ostéo-articulaire :**

Les atteintes articulaires sont extrêmement fréquentes dans la SCS, aussi bien dans les formes limitées que diffuses, et représentent une cause majeure de handicap, même si le pronostic de la maladie dépend surtout des atteintes viscérales [444, 445].

Elle 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 sclérodémie atteint les articulations (érosion, pincement, arthrite), les tendons

(crissement tendineux) et l'os (déminéralisation, acro-ostéolyse) 44[446].

Des arthralgies peuvent accompagner les premiers signes de ScS dans 50 % des cas. Elles atteignent les grosses et les petites articulations de façon bilatérale. Un syndrome du canal carpien doit être recherché, surtout en cas d'acroparesthésies nocturnes [446].

Une atteinte articulaire peut être la présentation initiale de la maladie (12 à 65 %) ou survenir au cours de son évolution et elle est dotée d'un grand polymorphisme clinique dont la mise en évidence nécessite souvent des techniques d'imagerie sensibles comme l'échographie ou l'IRM (tableau) [447, 448]

#### **Tableau 4 : Manifestations articulaires de la sclérodémie systémique [447]**

- Simples arthralgies (48-61% descas)
- Synovites
  - manifestes à l'examen clinique(15-40%)
  - manifestes à l'échographie(42-49%)
  - manifestes à l'IRM(47-50%)
- Ténosynovites(15-50%)
- Arthropathie érosive(5-40%)
- Contractures en flexion - rigidité (principalement doigts, poignets et chevilles)
- Faiblesse musculaire proximale (principalement des ceintures scapulaire et pelvienne)
- Frottements des tendons (facteur prédictif de mauvais pronostic engénéral)

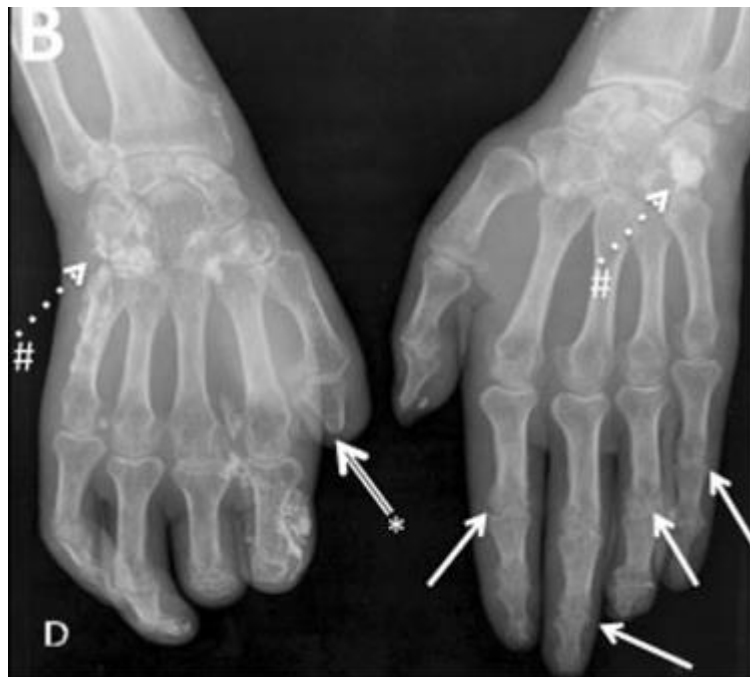
La sclérose cutanée, les ulcères et la rétraction digitale peuvent entraver leur évaluation à l'examen clinique, d'où l'indication de l'imagerie [450].

La sclérodémie systémique semble aussi être un facteur de risque d'ostéopénie au niveau du col fémoral et du fémur total. L'ostéoporose est associée à des facteurs en rapport avec la SCS : atteinte articulaire, digestive et respiratoire, de façon indépendante des facteurs de risque habituels d'ostéoporose [475].

Il est à noter que les ACPA (anticorps anti-peptides citrullinés) sont relativement fréquents (1,512% des cas), plus souvent en présence d'érosions, ce qui correspond en général à des formes de chevauchement avec la PR (polyarthrite rhumatoïde).

Cette multiplicité des atteintes possibles nécessite des dosages réguliers de CK (créatine kinase), LDH, phosphatase alcaline, facteurs rhumatoïdes et anticorps ACPA et, le cas échéant, des prises en charge spécifiques [449].

La radiographie des mains permet la mise en évidence de plusieurs anomalies notamment les calcifications sous cutanées, l'acro-ostéolyse avec résorption de la houppe, la déminéralisation osseuse diffuse, pincement de l'interligne articulaire notamment des IPP et MCP (Fig.33).



**Fig.33 : aspects radiographiques typiques du SCS associant l'arthrite érosive des articulations IPP et IPD (flèches blanches), calcinose sous cutanée (hachtag) et acro-ostéolyse (astérisque). [447]**



## **8. L'atteinte musculaire :**

L'atteinte musculaire peut être primitive (fibrose et inflammation au niveau du périmysium et épimysium et microangiopathie), ou secondaire dans le cadre d'un syndrome de chevauchement [451].

La prévalence de la myopathie squelettique dans la SCS varie de 5% à 96% selon les critères d'inclusion utilisés (par exemple, inclusion basée uniquement sur les symptômes subjectifs du patient, ou faiblesse musculaire évaluée par examen physique, ou présence d'une élévation de la créatine kinase ou électromyographie (EMG), IRM ou biopsie musculaire) [450, 452–459].

La grande variation s'explique en partie par l'absence de consensus sur les critères de définition de ces atteintes, et dépend également fortement de l'inclusion ou de l'exclusion des patients avec chevauchement de myosite dans l'étude [460]. De plus, le manque de test validé pour évaluer la force musculaire dans le SCS rend difficile l'évaluation de la faiblesse musculaire, bien que les outils de diagnostic des myopathies inflammatoires puissent être adaptés.

Ces atteintes sont plus fréquentes dans les formes diffuses que limitées. Dans la cohorte EUSTAR, les cas de la forme diffuse de SCS ont été affectés dans 37% des cas, tandis que les patients avec une forme limitée de SCS avaient une prévalence de 23% [461].

Les myalgies et la faiblesse musculaire sont les signes les plus fréquemment observés, à prédominance proximale, bien qu'une faiblesse distale puisse également apparaître [456]. Parfois, les muscles extenseurs de la tête peuvent également être impliqués [462, 463].

La prévalence d'une force musculaire anormale testée manuellement se situe entre 10% et 96% [453, 456, 464, 465]. La proportion de faiblesse musculaire autodéclarée est généralement plus faible dans la majorité des études [466], ce qui

suggère que l'atteinte musculaire est souvent légère. La prévalence des douleurs musculaires varie de 18% à 86% [451, 456, 467].

La faiblesse musculaire causée principalement par la myopathie liée à la SCS doit être distinguée des autres facteurs, y compris le mouvement limité causé par la sclérose cutanée, l'atteinte articulaire et tendineuse, la malabsorption avec une fonte musculaire consécutive et l'inactivité physique. Certains médicaments, notamment les statines, les antipaludiques et les glucocorticoïdes, peuvent également induire une myopathie [460].

Les tests de diagnostic de base pour l'évaluation de la myopathie comprennent des examens de laboratoire tels que la créatine kinase sérique (CK), les niveaux d'aldolase et les marqueurs inflammatoires (VS, CRP).

Une valeur normale de CK n'exclut pas nécessairement la présence d'une myopathie inflammatoire [451]. D'autres investigations incluent la détection d'autoanticorps, l'EMG détectant un syndrome myogène et l'imagerie (échographie / IRM) ainsi que les données de la biopsie musculaire.

Le principal risque de l'atteinte musculaire est l'atteinte cardiaque d'où l'intérêt de la réalisation d'un d'ECG et de dosage de troponine à la recherche d'une atteinte myocardique associée même en absence de signes évocateurs.

## **9. L'atteinte neurologique**

L'atteinte neurologique au cours à la sclérodémie systémique est rare, elle toucherait environ 10 % des sujets atteints de ScS [446]. L'absence de spécificité de ces atteintes ainsi que leur fréquence dans la population générale ne permet pas toujours d'affirmer le rôle de la sclérodémie systémique dans leur développement, cependant plusieurs études prospectives ont pu mettre en évidence des atteintes liées à la ScS.

Amaral et al en 2013[468], dans sa méta-analyse incluant 9506 patients, les atteintes les plus fréquentes comportent les atteintes du système nerveux central (céphalée, crise convulsives, atteintes des fonctions supérieures), des troubles psychiatriques (dépression, anxiété), des atteintes de paires crâniennes (trijumeau) et des neuropathies périphériques.

Ces atteintes sont généralement liées à la localisation intracrânienne de l'atteinte endothéliale [469] ou des calcifications [470, 471], comme elle peut rentrer dans le cadre des manifestations d'une HTA maligne survenant au cours d'une crise rénale sclérodermique [415, 416].

## **10. L'atteinte oculaire**

L'atteinte oculaire au cours de la sclérodémie systémique est rare [472], la sécheresse oculaire constitue le maître symptôme rapporté par les malades sclérodermiques. La prévalence de sécheresse oculaire est plus élevée chez les patients sclérodermique par rapport aux patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux (54% contre 38% et 36%, respectivement) [473].

Des anomalies ophtalmologiques peuvent toucher tous les segments de l'œil : 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 [472, 474].

## **11. L'atteinte thyroïdienne :**

### **11.1. Thyroïdite auto-immune (TAI):**

Après les premiers rapports de cas [476, 477], l'association entre SCS et TAI a été évaluée par de nombreuses études.

Une première étude systématique [478] a examiné les patients atteints de SCS sévère sur les signes pathologiques et sérologiques de troubles thyroïdiens.

Des signes histologiques de fibrose sévère de la thyroïde ont été rapportés dans 14% des 56 cas de ScS (contre 2% des séries d'autopsies témoins en fonction de l'âge et du sexe). Ce qui suggère que L'atteinte thyroïdienne est plus fréquente dans la sclérodémie systémique par rapport à la population générale.

Parmi les 27 patients SCS chez lesquels l'hormone thyroïdienne stimulante (TSH) et les hormones thyroïdiennes libres ont été mesurées, 7 (26%) étaient hypothyroïdiennes et 9 avaient un syndrome de la maladie euthyroïdienne. Les patients hypothyroïdiens avaient des glandes thyroïdiennes avec fibrose et quelques infiltrations lymphocytaires. Cependant, 6/7 des patients hypothyroïdiens avaient des niveaux élevés d'anticorps antithyroglobuline. Ces résultats suggèrent un processus auto-immun thyroïdien conduisant à une fibrose des glandes et une hypothyroïdie chez les patients atteints de SCS sévère.

Plusieurs autres études ont mis en évidence la relation entre la sclérodémie et la thyroïdite auto-immune [479–483], d'où l'avantage de la réalisation d'un bilan thyroïdien chez les patients sclérodermiques.

### **11.2. La maladie de Basedow :**

Une première étude a rapporté une association de SCS et de La maladie de Basedow dans trois cas [484]. Un cas de maladie de Basedow a également été observé dans un groupe de 210 patients japonais sclérodermiques (0,5%) [485]. L'ophtalmopathie de Graves a également été occasionnellement rapportée chez un patient Sclérodermique [486].

Un nombre significatif (3 cas) de maladie de Basedow chez des femmes sclérodermiques (3/202 contre 0/404 témoins,  $P < 0,05$ ) a également été observé dans une étude cas-témoins [89], avec un groupe témoin interne approprié.

Dans l'ensemble, les études susmentionnées suggèrent une prévalence plus élevée de maladie de Basedow chez les patients Sclérodermiques; Néanmoins, des

études supplémentaires, impliquant un plus grand nombre de patients, sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

### **11.3. Cancer de la thyroïde**

Des cas uniques de carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) en association avec SCS ont été rapportés dans plusieurs études [476, 487, 488–93].

Cependant, plus récemment, le risque de cancer de la thyroïde chez 327 patients SCS non sélectionnés par rapport à deux groupes de contrôle basés sur la population a été étudié systématiquement (appariés selon l'âge et le sexe; 654 sujets d'une zone carencée en iode et 654 sujets d'une zone suffisante en iode) [492].

Six sujets atteints de CPT ont été détectés parmi les patients SCS, tandis qu'un seul cas a été observé chez les témoins 1, ainsi que chez les témoins 2 ( $P = 0,007$ , pour les deux). En SCS, tous les patients atteints de CPT ont montré une auto-immunité thyroïdienne contre 40% des autres patients SCS ( $P = 0,001$ ) (43). Ces résultats suggèrent la possibilité d'une prévalence accrue de CPT chez les patients SCS avec auto-immunité thyroïdienne, cependant, des cohortes plus importantes sont nécessaires pour élucider cela.

## **12. Sclérodémie systémique et cancer :**

Les patients atteints de sclérodémie systémique ont un risque de cancer plus élevé que la population générale [493]. Ce risque concernerait en particulier les cancers solides broncho-pulmonaires et du sein [494], ainsi que les hémopathies malignes [495].

Deux méta-analyses réalisées en 2013 par Onishi et al [496] et Bonifazi et al [497] ont permis la mise en évidence d'une augmentation du risque relatif du cancer chez les patients atteints de la ScS, notamment pour le cancer du poumon (surtout sur fibrose pulmonaire ou tabagisme associé), les cancers hématologiques, de la

vessie, du foie, et cutanés (en dehors du mélanome). Le risque a été également mis en évidence pour l'œsophage chez les patients ayant une ScS, compliquant un RGO chronique (œsophage de Barrett) [153].

Les mécanismes physiopathologiques responsables de l'augmentation de la prévalence des néoplasies dans cette population sont multiples. Des facteurs génétiques [498], environnementaux et immunologiques, en particulier la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III [499; 500] ont été décrits. La fibrose atteignant les différents organes pourrait également favoriser l'oncogenèse [495]. Enfin, certains traitements immunosuppresseurs utilisés dans la sclérodémie systémique peuvent être impliqués, comme par exemple le cyclophosphamide [501].

L'observation d'un rapprochement entre le temps de diagnostic de la sclérodémie et autres néoplasies (dont le cancer du sein) [500] conduit à supposer l'existence d'une forme paranéoplasique de la maladie, similaire à celle mise en évidence pour les dermatomyosites. On obtint même des cas de rémission de ScS sous traitements visant ces néoplasies [502].

## V. EXAMENS PARACLINIQUES

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 [91].

Les examens paracliniques permettent :

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

## **1. Le syndrome inflammatoire [446] :**

La présence d'un syndrome inflammatoire dans un contexte de ScS est fréquente et non spécifique. Une vs accélérée, une CRP élevée et une anémie hypochrome microcytaire sont fréquemment rencontrés en rapport avec le syndrome inflammatoire non spécifique.

## **2. Profil immunologique :**

### **2.1. Les anticorps spécifiques de la SCS :**

La ScS, comme toutes les connectivites est une maladie comportant la production de multiples auto- anticorps.

Il existe plusieurs anticorps antinucléaires spécifiques de la sclérodémie systémique. Il s'agit notamment des anticorps anti-topoisomérase I, les anticorps Anticentromères, Les anticorps anti-ARN polymérase III, les anticorps anti-nucléolaires (anti-Th / To, anti-NOR 90, anti-Ku, antiRuvBL1 / 2 et anti-PM / Scl), et anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-U11 / U12 RNP, anti-U1 RNP, anti-U3 RNP) [508].

Quatre-vingt-dix pour cent des patients sclérodermiques ont des anticorps antinucléaires dans leur sérum.

Les autoanticorps spécifiques de la sclérodémie systémique ont été liés à des caractéristiques cliniques distinctes. Par conséquent, la détection d'un type d'anticorps particulier est importante pour prédire une implication et un pronostic d'organes possibles et peut avoir un impact sur la surveillance et le traitement. [503, 504].

**Les anticorps anticentromères**, 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) [291, 505, 506]. Ces anticorps constituent

un facteur de risque associés à la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire et ils sont associés à la présence d'une nécrose digitale [328, 330, 507, 508].

**Les anticorps anti-Scl 70 ou anti-topo-isomérase I** sont très spécifiques des ScS diffuses, ils peuvent être détectés dans 9,4 à 71% des cas de SCS et sont très spécifiques aux SCS [509, 510]. Ils seraient de mauvais pronostic car associés à des formes cliniques souvent diffuses, à l'atteinte pulmonaire interstitielle, à la crise rénale sclérodermique, et aux ulcères digitaux au début de la maladie [508, 511].

Les anticorps anticentromères et antitopo-isomérase 1 sont d'ailleurs mutuellement exclusifs. Ils n'ont été retrouvés associés que chez 28 patients au sein d'une cohorte de 5 423 ScS (0,52 % des cas) [512].

**Les anticorps anti-ARN polymérase III (RNAP III ou RP11 / RP155)** sont des anticorps spécifiques de la sclérodémie, ils sont détectés chez 9% des patients atteints de SCS [513].

La présence de ces anticorps indique un risque élevé d'épaississement cutané sévère à progression rapide, une fréquence élevée de crise rénale sclérodermique et l'absence de fibrose interstitielle sévère [430-434, 514, 515]. Les anticorps anti-ARN polymérase III ont été notés comme l'un des facteurs de risque d'ectasie vasculaire antrale gastrique [184, 186, 187].

Ces dernières années, le lien entre les anticorps anti-ARN polymérase III et la malignité a été suggéré. Des études indiquent que les patients anticorps anti-ARN polymérase III positifs avec SCS présentent un risque significativement accru de développer une tumeur maligne, en particulier dans les 36 mois suivant le début de la maladie [499, 500, 516].



Les anticorps anti- anti-U3-RNP (anti-fibrillarine) sont des Anticorps retrouvés dans le sérum des patients sclérodermiques reconnaissant l'un des constituants du complexe ribonucléoprotéique U3, dit fibrillarine, situé exclusivement dans la région fibrillaire du noyau cellulaire [517].

Ces anticorps sont détectés chez 4 à 12% des patients SCS et sont particulièrement fréquents chez les patients d'origine afro-américaine: 27% contre 5% d'origine caucasienne [518-526]. Ils sont décrits dans certaines études comme étant plus fréquents chez des sujets jeunes et de sexe masculin [520, 521, 523, 527, 528].

Malgré leur spécificité, quelques rares cas de positifs ont été rapportés dans d'autres maladies auto-immunes tels que le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde (PR), le syndrome de Sharp et le syndrome de Gougerot-Sjögren [529, 530].

Il n'existe pas d'association entre la présence de cet anticorps et une forme clinique retenue [291, 523, 531]. La caractéristique de la SCS avec des anticorps anti-U3 RNP est une implication multi organique associée à la forme diffuse classique de la sclérodémie systémique. Des anticorps anti-U3 RNP ont également été signalés chez des patients atteints de la forme limitée de la SCS [291, 521, 525, 532, 533].

Les anticorps anti-RNP U3 sont des indicateurs d'une maladie pulmonaire sévère, associée à la fois à la fibrose et à l'hypertension pulmonaire.

En outre, il a été signalé qu'une atteinte gastro-intestinale sévère, y compris une obstruction intestinale et une dérégulation de l'absorption, est liée aux anticorps anti-RNP U3. Une myopathie squelettique non inflammatoire se développe chez jusqu'à un tiers des patients. Les neuropathies périphériques peu fréquentes chez d'autres patients SCS sont associées à la présence d'anticorps anti-U3 RNP.

**Les anticorps anti-Th/To** sont dirigés contre deux endoribonucléases (RNase MRP and RNase P), enzymes catalysant l'ARN. Ce type d'anticorps peut être détecté chez 2 à 5% des patients atteints de SCS [534].

Bien qu'ils soient hautement spécifiques à la sclérodémie systémique, ces anticorps peuvent être retrouvés lors d'autre maladie auto-immune, notamment le LES et syndrome de Sjogren [535].

Les anti-Th/To sont associés à la forme limitée de la sclérodémie. De manière similaire à d'autres anticorps nucléolaires, les anticorps anti-Th / To sont associés à une maladie pulmonaire interstitielle, une hypertension pulmonaire et une maladie musculaire inflammatoire [291, 525], notamment des fibroses pulmonaires précoces et sévères, d'HTAP tardive, ou de crise rénale sclérodémie, et sont par conséquent associés au pronostic le plus grave parmi les patients aux formes limitées [531, 536].

**Les Anticorps anti-nucléophosmine/372** sont dirigés contre une phosphoprotéine associée à l'ARN, localisée dans le composant granulaire du nucléole ; cette protéine est impliquée dans les stades tardifs de l'assemblage des ribosomes et peut-être impliquée dans le transport des ribosomes du nucléole au cytoplasme.

Ils ont été identifiés comme un auto-antigène au cours de la ScS [538]. Ils ont été décrits dans 11 % des sclérodémies, avec association significative à l'HTAP [539].

**Les anticorps anti-U11/U12** sont spécifiques à la SCS. Ils ont été découverts par Fertig et al en 2009 dans le sérum des patients sclérodémiques (surtout forme limitée) [540], ils sont dirigés contre les complexes ribonucléoprotéiques U11/U12 entrant dans la constitution des spliceosomes.

Ces anticorps retrouvés chez 3 % des patients, ont été principalement

associés à un risque élevé de fibroses pulmonaires (sans HTAP) plus sévères en comparaison avec le reste des anticorps spécifiques à la SCS, et ont été proposés comme marqueur potentiel pour la sévérité de cette atteinte [540].

**Les anticorps anti-Facteur d'initiation eucaryote 2B (anti-eIF2B) :** sont des autoanticorps cytoplasmiques spécifiques de SCS détectés dans les sérums AC antinucléaires négative. Les anticorps anti-eIF2B sont les premiers autoanticorps anti-cytoplasmiques spécifiques à la SCS nouvellement décrits [572].

Ces anticorps sont dirigés contre le facteur d'initiation eucaryote 2B, qui est essentiel pour l'initiation et la régulation de la synthèse des protéines dans toutes les cellules eucaryotes [574].

Les anti-eIF2B sont détectés chez 1% des patients atteints de SCS [575]. Ils sont associés à une fibrose cutanée diffuse et à une maladie pulmonaire interstitielle [572]. Il a été suggéré que la formation d'autoanticorps anti-eIF2B pourrait être associée au mimétisme moléculaire du virus d'Epstein-Barr chez certains patients atteints de SCS [576].

## **2.2. Les anticorps associés à la SCS :**

**Anticorps Anti-PM-Scl :** Les anticorps anti-PM-Scl sont les premiers anticorps antinucléolaires à être identifiés en 1977, initialement chez les patients porteurs d'un syndrome de chevauchement sclérodémie systémique/polymyosite [541].

Dans la littérature, les Ac anti-PM/Scl ont été mis en évidence chez 3-13% des patients sclérodermiques souvent en association avec les autres anticorps spécifiques, principalement les AC anticentromères [542, 543]. Plus de 25% des patients SCS avec ce type d'anticorps sont diagnostiqués simultanément avec un syndrome de chevauchement de myosite, mais ces anticorps ne sont présents que chez 2% des patients SCS dans l'ensemble [531].

Les anticorps PM / Scl peuvent également être détectés dans le sérum de patients atteints de polymyosite, de dermatomyosite et de syndrome de Gougerot-Sjögren [544, 545]. Les caractéristiques associées à la présence d'anticorps anti-PM / Scl incluent la myosite, l'atteinte articulaire et le syndrome de chevauchement [546, 547].

**Anticorps Anti-U1-RNP** : Ces anticorps ciblent l'U1RNP, une ribonucléase qui intervient dans la formation d'ARN messenger.

Les anticorps anti-U1RNP sont les anticorps principaux rencontrés au cours des connectivites mixtes [546, 548]. En dehors du SCS, ils se trouvent également dans les sérums de patients atteints de lupus érythémateux disséminé, de polymyosite, de dermatomyosite ou du syndrome de Sjogren primaire [549].

Ces anticorps sont détectés chez 6 à 7% des patients atteints de SCS [509]. La caractéristique des individus porteurs de ces anticorps est la myosite et l'arthrite [291, 550, 551].

**Les Anticorps Anti-Ku** : Ku est une protéine hétérodimérique de liaison à l'ADN impliquée dans la réparation de l'ADN et la régulation de la phosphorylation de nombreuses protéines nucléaires, y compris les enzymes et les facteurs de transcription, qui a été identifiée au début comme une cible antigénique dans plusieurs maladies auto-immunes dont la sclérodémie systémique [552, 553].

L'incidence des autoanticorps anti-Ku dans la SCS varie de 1,5 à 5% [554, 555].

Les autoanticorps dirigés contre l'autoantigène Ku ont été associés à un chevauchement systémique du lupus érythémateux [553, 556]. Ces anticorps sont également liés à la myosite et à des anomalies non spécifiques de la biopsie musculaire et de l'arthrite inflammatoire [555, 557]. La névralgie du trijumeau et la maladie thyroïdienne auto-immune n'ont pas été précédemment rapportées en

association avec tout autre type d'anticorps dans la SCS à part anti-Ku [556].

Les patients avec anti-Ku ont tendance à être plus âgés au début de la SCS et ont une maladie cutanée plus limitée et moins de complications vasculaires, telles que les ulcères digitaux par rapport aux individus anti-Ku négatifs [556]. L'atteinte viscérale est rare et concerne principalement les maladies pulmonaires interstitielles ainsi que l'hypertension pulmonaire [553, 556].

**Les anticorps anti-SSA/SSB :** Bien qu'ils soient les anticorps cardinaux du syndrome de Gougerot-Sjögren, ils restent parmi les anticorps les plus fréquents au cours de la sclérodémie systémique, souvent en coexistence avec les anticorps spécifiques à cette dernière [558]. Ces anticorps reconnaissant des polypeptides fixés sur les molécules d'ARN appelés YRNA niveau du cytoplasme et du noyau.

Les patients porteurs des anti-SSA/Ro développaient plus d'atteintes ostéoarticulaires et d'atteintes respiratoires par rapport aux patients séronégatifs, avec cependant une association statiquement faible. Ces résultats se trouvent confirmés dans plusieurs études rapportant un risque majoré de PID et d'atteintes ostéoarticulaires chez les patients séropositifs. Leur fréquence au cours du syndrome Gougerot-Sjögren et le LES expliquerait en partie la mise en évidence – dans les mêmes études – de la liaison entre des anti-SSA/Ro et la présence d'un syndrome de chevauchement [558–560].

Dans la littérature l'anticorps anti-SSB est rare et se trouve exceptionnellement (voire jamais) isolé au cours de la ScS. Leur recherche perd encore d'intérêt avec l'absence de toute association clinique à ces anticorps [561–563]

**Les anticorps anti-hUBF (anti-NOR 90) :** Les AC anti-NOR sont dirigés contre une protéine localisée dans la région d'organisation du nucléole ou NOR. Cette région correspond au site où les nucléoles se reforment après la mitose. L'antigène

« NOR 90 » se lie au promoteur du gène des ARN ribosomiaux et augmente l'activité transcriptionnelle de l'ARN polymérase I [564, 565].

Des anticorps anti-NOR 90 sont retrouvés chez 4,8% des patients atteints de SCS [566]. Ces anticorps sont retrouvés essentiellement au cours des formes limitées de la sclérodémie systémique et ont été liés à des atteintes systémiques modérées, et donc à un pronostic favorable [570].

Les anti-NOR 90 sont présents non seulement dans la SCS, mais se retrouvent dans d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le LED et le syndrome de Sjogren [567, 568]. Ces anticorps ont également été détectés dans le sérum de patients atteints de carcinome hépatocellulaire [569].

**Les anticorps anti anti-RuvBL1 et anti RuvBL2 :** Les anticorps anti-RuvBL1 / 2 sont dirigés contre un double hexamère situé dans le nucléoplasme constitué de RuvBL1 et RuvBL2 [571]. Ces anticorps sont rares et peuvent être retrouvés chez 1 à 2% des patients atteints de SCS [572, 573].

Les patients anti-RuvBL1 / 2 positifs sont caractérisés par une combinaison de forme diffuse de SCS et de chevauchement de myosite. La fibrose des organes internes n'est pas sévère en général, mais le développement de complications myocardiques sévères a également été signalé [573].

**Tableau 5 : Prévalence, sous-ensemble cutané et atteinte des organes associés  
aux anticorps spécifiques de SCS [508]**

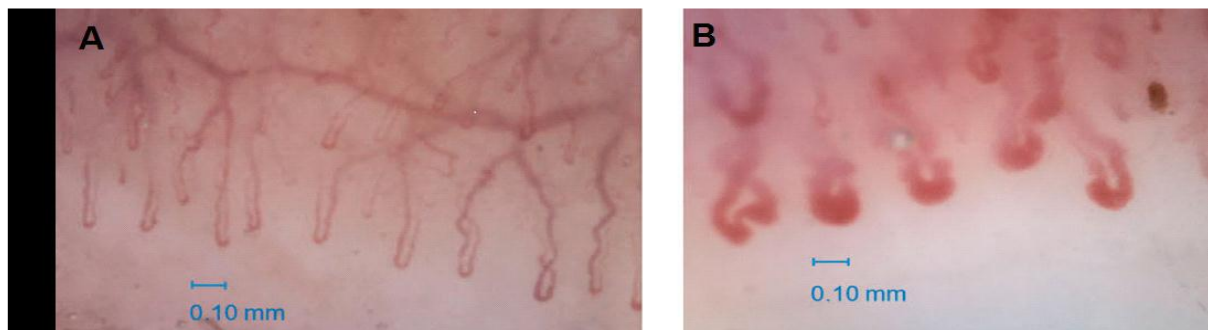
Anticorps antinucléaires	Prévalence	L'atteinte cutanée	Atteinte d'organe et maladies associées
Anti-TOPO I	9.4-42%	Diffuse	Maladie pulmonaire interstitielle, crise rénale, ulcères digitaux au début de la maladie.
Anticentromeres	20-40%	Limitée	Hypertension artérielle pulmonaire, ulcères digitaux tardifs dans la maladie.
Anti-RNA polymérase III	11%	Diffuse	Risque élevé de malignité, crise rénale, ectasie vasculaire antrale gastrique
Anti-U3 RNP	4-10%	Diffuse/ Limitée	Maladie pulmonaire interstitielle, hypertension pulmonaire, crise rénale, fibrose myocardique, atteinte gastro-intestinale, myosite
Anti-U1 RNP	6-7%	Limitée	connectivite mixte, arthrite, myosite
Anti-Th/To	2-5%	Limitée	Maladie pulmonaire interstitielle, hypertension pulmonaire, myosite
Anti-NOR90/hUBF	4.8%	Limitée	Polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjogren
Anti-U11 /U12 RNP	3%	Diffuse/ Limitée	Maladie pulmonaire interstitielle, hypertension pulmonaire
Anti-PM/Scl	2%	Limitée	Chevauchement de myosite
Anti-Ku	1.5-5%	Limitée	Myosite, arthrite
Anti-RuvBL1 /2	1-2%	Diffuse	Myosite
Anti-eIF2B	1%	Diffuse	Maladie pulmonaire interstitielle

### 3. La Capillaroscopie unguéale :

La capillaroscopie constitue l'examen non invasif et reproductible de référence permettant un dépistage précoce de la sclérodémie systémique au stade de syndrome de Raynaud en révélant des anomalies spécifiques de la pathologie [577].

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 [578].

Les changements globaux sont classés en schémas de sclérodémie «précoce», «active» et «tardive» [579]. La capillaroscopie unguéale est recommandée dans le cadre du dépistage et du suivi l'évolution de la maladie [580]



**Fig. 34 : Vidéocapillaroscopie A) chez un sujet sain avec aspect «en palissade» des capillaires, qui apparaissent généralement en forme d'épingle à cheveux; B) chez une patiente atteinte de sclérose systémique limitée, avec de nombreux mégacapillaires. [581].**



#### **4. Examens complémentaires à réaliser dans la sclérodémie systémique :[582]**

**Si la sclérodémie 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-topoisomérase 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 oesophagienne.

**Lorsque le diagnostic de sclérodémie 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 oesogastrique 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.

**VI. TRAITEMENT :**

Aucun traitement ne peut actuellement guérir la sclérodémie systémique, et aucun traitement n'a démontré une supériorité sur les autres. Ainsi le choix d'un traitement dans un contexte de sclérodémie systémique est donc toujours difficile.

L'absence de traitement global agissant simultanément sur chacun des différents mécanismes pathogéniques de la ScS rend la prise en charge thérapeutique particulièrement difficile.

Le traitement des atteintes viscérales est l'objectif essentiel. Il est fonction du type et de la sévérité des atteintes viscérales.

Le traitement a pour objectif :

- De limiter ou d'arrêter la progression de la maladie ;
- De réduire ses séquelles ;
- D'améliorer la qualité de vie des patients par une prise en charge du handicap et de la perte de fonction.

Les plans de prise en charge initiaux doivent tenir compte de la classification de la sclérodémie systémique, de la durée de la maladie, et de la présence de toute caractéristique de chevauchement de la maladie du tissu conjonctif qui pourrait nécessiter une intervention spécifique [295].

## **1. Traitements du phénomène de Raynaud**

La sévérité du phénomène de Raynaud au cours de la ScS justifie son traitement. Aucun traitement ne permet de le faire disparaître. Le traitement a pour but de réduire le nombre de crises, d'améliorer la qualité de vie et de prévenir la survenue de troubles trophiques digitaux. Certains médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés en cas de phénomène de Raynaud [606].

Deux types de traitements médicaux peuvent être proposés : non pharmacologiques et pharmacologiques.

## **2. Mesures non pharmacologiques [609]**

On recommande chez tous les patients :

- La protection vis à vis du froid: éviction quand cela est possible, port de gants, utilisation de vêtements "thermiques" que l'on superpose pour avoir des couches d'air et limiter le froid, utilisation de chaufferettes, de gants chauffants ;
- La protection vis à vis des microtraumatismes avec parfois nécessité d'aménagement des postes de travail ;
- Arrêt du tabac qui multiplie par 3 le risque de troubles trophiques digitaux ;
- Éviter les médicaments vaso-constricteurs.

Décongestionnants nasaux par voie locale ou générale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudo-éphédrine</li> <li>• Phényléphrine</li> <li>• Phénylpropanolamine</li> </ul>
Anti-migraineux dérivés de l'ergot de seigle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dihydroergotamine</li> <li>• Ergotamine</li> </ul>
Bêta-bloquants	
Collyres bêtabloquants antiglaucomateux	
Traitements de l'hyperprolactinémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bromocriptine</li> <li>• Cabergoline</li> <li>• Lisuride</li> </ul>
Antiparkinsonien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pergolide</li> </ul>

**Fig : Médicaments vasoconstricteurs contre-indiqués ou à utiliser avec précaution au cours du phénomène de Raynaud [606]**

### **3. Traitements pharmacologiques**

#### **3.1. Inhibiteurs calciques :**

Ils sont le traitement de première intention du syndrome de Raynaud. Elle permet de diminuer la fréquence et la sévérité des vasospasmes au prix parfois d'effets secondaires tels que des céphalées, des œdèmes des extrémités,...

Le seul à avoir obtenu une AMM est la nifédipine, qui dans la SCS, à la dose de 30mg/j permet une diminution de 30% du nombre de crises.

#### **3.2. Analogue de la prostacycline**

L'Iloprost administré par voie intraveineuse à la dose d'une ampoule (0,05 mg) par jour pendant 5 jours a une AMM dans les «phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution»

### **3.3. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5: sildénafil, tadalafil, vardenafil**

Plusieurs essais ont été publiés, montrant une amélioration modeste du phénomène de Raynaud dans une population de patients incluant des sclérodermiques. Ils constituent une alternative en cas de phénomène de Raynaud sévère si résistance ou intolérance aux inhibiteurs calciques (Utilisation hors AMM).

### **3.4. Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine**

Le losartan à la dose de 50 mg/j peut être proposé en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques (Utilisation hors AMM).

### **3.5. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine**

Le captopril et l'énalapril (20mg/j) peuvent être proposés en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques ou en cas d'HTAP associée (Utilisation hors AMM).

### **3.6. Un antisérotoninergique**

La fluoxétine à 20m/j (Utilisation hors AMM) est citée dans les recommandations EULAR 2017 comme une alternative en cas d'échec ou d'intolérances aux vasodilatateurs sur la base d'un essai randomisé de faible effectif montrant une supériorité par rapport à la nifédipine.

## **4. Traitement des ulcères digitaux :**

### **4.1. Traitement local**

Le but du traitement local est d'obtenir la cicatrisation et de traiter les surinfections. Il concerne autant les ulcérations traumatiques qu'ischémiques.

Les principes du traitement sont les suivants :

- Nettoyage doux de l'ulcération au sérum physiologique ou à l'eau et au savon (absence de preuve d'efficacité des antiseptiques et des antibiotiques locaux).
- Détersion mécanique d'une hyperkératose recouvrant une ulcération,

d'un fond nécrotique ou fibrineux (La détersion étant souvent très douloureuse, des antalgiques topiques ou généraux de classe II ou III sont souvent nécessaires.)

- Cette détersion doit être prudente en présence d'une ischémie sévère.
- Application de pansement occlusif : Le choix du pansement dépend du stade de cicatrisation de l'ulcère
  - hydrogels en cas de plaie sèche, fibrineuse ou nécrotique pour favoriser la détersion.
  - pansements aux hydrocolloïdes, hydrocellulaires, hydrofibres, à l'acide hyaluronique, tulle neutre vaseliné ou paraffiné, en phase de bourgeonnement.

Les pansements type hydrocolloïdes ont été évalués dans une étude avec une réduction significative du délai de cicatrisation et de la douleur [607].

- Pour les ulcérations digitales persistantes, une détersion chirurgicale et des greffes cutanées de couverture par greffe de peau totale peuvent être discutées avec les chirurgiens compétents (plasticiens, chirurgiens de la main...). La recherche et le traitement d'une surinfection sont systématiques.
- Un traitement symptomatique est recommandé : antalgiques, antibiotiques parfois par voie générale, adaptés aux prélèvements bactériologiques en cas de plaie surinfectée

## **4.2. Traitement médicamenteux**

### **4.1.1. Les inhibiteurs calciques**

Efficacité modeste, démontrée dans le traitement du phénomène de Raynaud de la ScS, mais il n'y a pas de données dans la littérature permettant de juger de leur éventuelle efficacité dans le traitement des ulcérations digitales[608].

Ils sont en règle souvent déjà prescrits aux patients et seront maintenus à la dose maximale tolérée.

#### **4.1.2. Les antiagrégants plaquettaires**

Ils sont souvent prescrits mais leur efficacité n'est pas démontrée [609].

#### **4.1.3. Les analogues de la prostacycline**

Dans la majorité des cas, le traitement médicamenteux repose sur les analogues de la prostacycline par voie intraveineuse (Iloprost) même si le niveau de preuve scientifique de l'efficacité curative du médicament est faible. Le médicament est cependant largement employé en l'absence d'alternative thérapeutique et en raison d'un consensus favorable d'efficacité sur le phénomène de Raynaud sévère directement responsable des ulcérations.

Le schéma thérapeutique le plus souvent proposé est : Iloprost en seringue auto pulsée à la dose de 0,5 à 2 ng/kg/min, adapté au débit maximum de tolérance, sur 6 à 8 heures pendant 5 jours. Cette cure de 5 jours peut éventuellement être renouvelée en fonction de la réponse clinique ou prolongée en cas d'effet réel mais incomplet.

Il est utilisé dans les phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution et permet de diminuer la fréquence des accès de phénomène de Raynaud et accélère la guérison des ulcérations digitales [610, 611].

#### **4.1.4. Antagoniste des récepteurs de l'endothéline: bosentan**

Il a été démontré qu'en bloquant la liaison de l'endothéline à son récepteur A, une vasodilatation était observée [1].

Le bosentan a été évalué dans le traitement préventif des UD au cours de la ScS. L'étude RAPIDS-1 est une étude randomisée contrôlée contre placebo ayant inclus 122 patients [612]. Les patients recevant le bosentan avaient une réduction de 48 % du nombre de nouveaux UD après 16 semaines. Toutefois, il n'existait pas

de différence en termes de cicatrisation des lésions digitales initialement présentes.

L'étude RAPIDS-2 a globalement confirmé ces résultats. Le nombre total de nouveaux UD à 24 semaines a été de 1,9 sous bosentan versus 2,7 sous placebo.

En revanche, la cicatrisation des UD n'était pas différente entre les deux groupes. Ainsi, le bosentan permet de prévenir la survenue de nouveaux UD, mais pas d'en améliorer la cicatrisation.

Cette voie thérapeutique est actuellement utilisée pour la prévention secondaire des ulcères digitaux d'origine ischémique (UD) [613]. Aussi, il n'y a pas d'indication à prescrire le bosentan en traitement curatif d'une ulcération installée.

#### **4.1.5. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : sildénafil**

D'efficacité modeste sur le phénomène de Raynaud, il a été montré une tendance favorable au sildénafil (20 mg, 3 fois par jour durant 3 mois) pour réduire le temps de cicatrisation des ulcères digitaux mais n'atteignant pas la significativité statistique. En revanche, le taux d'ulcères cicatrisés à 3 mois était significativement moindre dans le groupe sildénafil [614–616]. Le sildénafil peut être essayé ponctuellement en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à l'iloprost.

### **4.3. Traitement préventif des récurrences d'ulcérations**

#### **4.1.6. Mesures non pharmacologiques**

Elles restent essentielles et sont les mêmes que pour la prise en charge du syndrome de Raynaud.

#### **4.1.7. Inhibiteurs calciques**

Bien que leur efficacité dans la prévention des récurrences ne soit pas démontrée, ils seront maintenus en traitement du phénomène de Raynaud. Il s'agit cependant du traitement préventif de première intention par consensus d'experts.



#### **4.1.8. Analogues de la prostacycline**

L'iloprost en cures séquentielles a été testé dans quelques études. Il n'y a pas d'argument suffisant dans la littérature pour recommander l'usage de l'iloprost en traitement séquentiel pour prévenir la récurrence des ulcères digitaux.

#### **4.1.9. Antagoniste des récepteurs de l'endothéline[1, 612, 613]**

L'efficacité préventive du bosentan sur l'apparition de nouveaux ulcères a été démontrée par deux études contrôlées. Cette efficacité préventive est plus marquée dans les formes sévères à risque d'ulcérations digitales multiples. Le médicament est administré à la dose de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis à 125 mg deux fois par jour. La durée d'utilisation optimale (traitement ponctuel notamment en période froide ou traitement continu) reste à définir.

### **5. Traitement de la sclérose cutanée**

La prise en charge des complications cutanées consiste en des thérapies immunomodulatrices [295].

#### **5.1. Méthotrexate**

Deux études de faible effectif ont mis en évidence un bénéfice modéré du méthotrexate (MTX) sur l'atteinte cutanée[617, 618]. Une analyse du dernier essai contre placebo en utilisant une méthode bayésienne a suggéré que la probabilité que le MTX améliore le score de rodnan modifié était de 94%.

Les recommandations EUSTAR sont en faveur de l'utilisation du MTX dans les formes diffuses récentes de ScS. Le groupe de travail inclut le MTX dans les options thérapeutiques possibles des formes diffuses de ScS. La dose recommandée ne doit pas dépasser 0,3 mg/kg par semaine par voie orale ou par voie sous-cutanée. Il n'y a pas de durée de traitement établi mais en cas d'amélioration clinique, le groupe de travail recommande une durée de traitement d'au moins 2 ans.

## 5.2. Cyclophosphamide

Il n'y a pas d'étude disponible évaluant l'efficacité du cyclophosphamide comme traitement de fond au cours de la ScS. En revanche, on dispose d'études ayant évalué cette molécule contre placebo dans la PID. Dans l'étude SLS-I, sous cyclophosphamide oral, on notait une diminution de 3,6 points du score de Rodnan, ce qui était significatif après 12 mois d'évaluation [296].

## 5.3. Mycophénolate mofétil (MMF)

Dans l'étude SLS-II [619], l'utilisation de MMF était associée à une diminution de 4,9 points de score de Rodnan modifié vs 5,3 pour le cyclophosphamide à 24 mois. Les résultats n'étaient significatifs que dans les formes diffuses de ScS. L'analyse de SLS-II en comparant au groupe placebo de SLS-I suggère que l'utilisation de MMF est associée à une amélioration du score de Rodnan modifié, par rapport au groupe placebo, à 24 mois.

Ce résultat est cohérent avec plusieurs études observationnelles et revues de la littérature, qui suggèrent un effet du MMF dans l'atteinte cutanée des formes diffuses de ScS [620, 621]. À la vue de ces données, on considère que le MMF est un traitement de fond envisageable dans les formes cutanées diffuses de ScS avec ou sans atteinte pulmonaire. La dose recommandée de MMF est de 2 à 3 g/jour en traitement d'attaque pour la PID.

## 6. Traitement des atteintes de l'appareil locomoteur

### 6.1. Atteintes articulaires et périarticulaires :

- Les arthralgies et arthrites peuvent être traitées par antalgiques et par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sur une courte durée, avec une surveillance de la fonction rénale et après évaluation du risque de saignement digestif [606].
- Les corticoïdes sont couramment proposés par voie orale à une dose initiale d'équivalent prednisone ne dépassant pas 10 à 15 mg/jour puis à une dose plus faible au long cours, inférieure à 10 mg/jour [295, 606].
- Les infiltrations de corticoïdes peuvent être proposées en cas d'atteinte articulaire ou ténosynoviale, ainsi qu'en cas de syndrome du canal carpien[606]
- Le méthotrexate a montré dans un essai randomisé une amélioration de l'atteinte cutanée et de la qualité de vie mais l'atteinte articulaire n'était pas mesurée, il est fréquemment choisi pour améliorer l'arthrite de la ScS bien qu'il y ait un manque de preuves publiées pour soutenir son utilisation pour cette indication [606, 617]. Cependant, il est souvent proposé en cas d'atteinte polyarticulaire à composante inflammatoire, par analogie avec la polyarthrite rhumatoïde, notamment dans les formes cutanées diffuses précoces [606, 617].

### 6.2. Atteintes musculaires [606]

Les atteintes musculaires inflammatoires authentifiées en imagerie et idéalement histologiquement justifient parfois le recours à une corticothérapie à doses élevées.

Une telle décision ne sera prise qu'en cas d'atteinte symptomatique et en cas d'infiltrats inflammatoires présents sur la biopsie musculaire. Le risque de CRS,

surtout chez les patients ayant une ScS cutanée diffuse récente, même dans ce cas à prescrire des corticoïdes à posologie ne dépassant pas 0,5 mg/kg/jour en combinaison au méthotrexate et éventuellement avec des Ig IV à la dose de 2 g/kg en cure mensuelle si la fonction rénale le permet, dans les formes sévères ou réfractaires.

Un programme de rééducation fonctionnelle adapté et personnalisé peut être proposé. Les formes de myopathie modérée, pauci-symptomatique (qui sont les plus fréquentes) ne nécessitent pas de traitement spécifique.

## **7. Traitement de la pneumopathie infiltrante diffuse**

### **7.1. Traitements symptomatiques [606]**

- Arrêt total et définitif du tabac en évitant le tabagisme passif ;
- Vaccinations : il est recommandé de faire réaliser la vaccination antigrippale annuelle et de réaliser la vaccination anti-pneumococcique (vaccin 13-valent suivi au moins 2 mois plus tard du vaccin 23-valent) chez tous les patients ayant une PID confirmée. La vaccination anti-Haemophilus influenzae ne fait pas l'objet de recommandation spécifique mais elle est laissée au libre choix du prescripteur. Elle est recommandée en revanche s'il y a une hyposplénie ou une splénectomie .
- Optimisation du traitement du reflux gastro-oesophagien : le RGO, quasi constant au cours de la ScS, est un facteur potentiel d'aggravation de la PID. En cas de symptomatologie de RGO ou de stase oesophagienne, la mise sous IPP doit être systématique en association avec les mesures hygiéno-diététiques ;
- Oxygénothérapie : comme pour les autres causes d'insuffisance respiratoire chronique, on recommande l'oxygénothérapie de longue durée en cas d'insuffisance respiratoire grave définie par une  $PaO_2 \leq 55$

mmHg (7,3 kPa) ou s'il y a une PaO<sub>2</sub> entre 55 et 60 mmHg (7,3–8,0 kPa) avec au moins un des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'hypertension pulmonaire, signes d'insuffisance cardiaque droite ;

- Rééducation et réadaptation respiratoire : un programme de rééducation respiratoire doit être discuté au cas par cas, chez tous les patients présentant une dyspnée à l'effort ;
- Traitement de la toux : il n'y a pas de recommandation précise concernant le traitement de la toux associée à la PID. La première approche est de s'assurer qu'elle n'est pas liée au RGO. Il n'y a pas d'étude concernant les corticoïdes inhalés (utilisation hors AMM) mais ils peuvent être testés au cas par cas ;
- État nutritionnel : l'état nutritionnel de chaque patient doit être évalué et toute dénutrition corrigée afin d'améliorer les défenses anti-infectieuses.

## **7.2. Traitements de fond**

### **7.2.1. Le cyclophosphamide**

Un essai randomisé contre placebo (n = 158) a évalué l'efficacité du cyclophosphamide par voie orale durant un an sur la fibrose pulmonaire liée à la ScS. Les patients traités avaient une amélioration significative mais modeste (2,53 %) de leur capacité vitale forcée à 12 mois (à la fin du traitement) et à 24 mois (soit un an après l'arrêt du traitement) [296].

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.

Cette amélioration n'est cependant plus constatée deux ans après l'arrêt du cyclophosphamide, posant le problème de l'intérêt d'un traitement relais [622].

Ainsi, une étude a évalué sur 45 patients l'intérêt d'un traitement par bolus de cyclophosphamide (6 bolus mensuel en IV) relayé par de l'azathioprine (2,5 mg/kg/j PO) versus placebo. Aucune amélioration significative sur la capacité vitale forcée, la DLCO, les images scannographiques et la dyspnée n'a été constatée [623].

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 [619]. L'efficacité du cyclophosphamide n'est donc pas formellement prouvée et son administration ne doit pas être systématique surtout si l'atteinte pulmonaire semble peu évolutive.

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 [624].

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 sclérodémie systémique n'est probablement pas raisonnablement d'améliorer les patients mais plutôt de les stabiliser. La stabilisation d'une atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique peut être considérée comme un succès thérapeutique [625–627].

L'utilisation du cyclophosphamide par voie IV repose sur une étude française rétrospective menée chez des patients sclérodermiques ayant une PID en aggravation. Le schéma d'administration toutes les quatre semaines est celui habituellement utilisé au cours des PID des connectivites. La posologie est de 0,7

g/m<sup>2</sup> ou de 0,5 g/m<sup>2</sup> chez les patients de plus de 65 ans ou ayant un DFG < 30 ml/min/m<sup>2</sup>, à raison d'une cure tous les 28 jours pendant 12 mois. La dose de cyclophosphamide est plafonnée à 1200 mg/injection. De l'Uromitexan IV dose pour dose est administré concomitamment [606].

La prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci* doit être systématique et repose sur la prescription de triméthoprime 80 mg/jour + sulfaméthoxazole 400 mg/jour (ou triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg 3 fois par semaine). En cas d'allergie aux sulfamides, on propose des aérosols de pentamidine (300 mg/dose) toutes les 3 ou 4 semaines ou de l'atovaquone par voie orale (1 500 mg/j). La durée totale d'un an de traitement est justifiée par le fait qu'après un traitement de 6 mois par cyclophosphamide IV relayé par azathioprine per os pendant 18 mois, certains patients initialement répondeurs s'aggravaient secondairement [606]

### **7.2.2. Azathioprine**

Très peu de données sont disponibles. Dans une étude prospective randomisée, 30 patients ayant une sclérodémie 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 [628].

### **7.2.3. Le mycophénolate mofetil**

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 mofetil 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) [619]. 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.

**Le cyclophosphamide représente alors le premier choix thérapeutique. Malgré l'absence d'étude contrôlée, le groupe de travail recommande de maintenir un traitement immunosuppresseur (azathioprine 1 à 2 mg/kg/j ou MMF 1 g x 2/j) (utilisation hors AMM) en relais du cyclophosphamide s'il a été choisi en première ligne. Chez les patients en échec du cyclophosphamide ou de nouveau évolutifs sous traitement d'entretien par azathioprine, le MMF peut être proposé bien qu'il n'ait pas montré de supériorité (utilisation hors AMM). [606]**

#### **7.2.4. CORTICOTHERAPIE [629]**

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 [630].

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.



### **7.3. 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 [631, 632].

## **8. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

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 [634–636].

### **8.1. Les mesures générales : [503, 637]**

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 ;
- 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 ;
- vacciner les patients contre le pneumocoque, la grippe et Haemophilus influenzae ;
- déconseiller le tabagisme, ainsi que la prise d'anorexigènes ou d'amphétamines.

### **8.2. TRAITEMENT CONVENTIONNEL :**

Le traitement habituel comprend une **anticoagulation** avec un international normalized ratio (INR) compris entre 1,5 et 2, 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 sclérodémie, l'anticoagulation est à discuter au cas par cas et en présence d'une

prédisposition aux thromboses.

Le groupe de travail de PNDS ne recommande pas leur utilisation dans cette indication en dehors de situations particulières comme la présence d'un cathéter à demeure pour l'injection continue d'époprosténol, l'existence d'un authentique syndrome des antiphospholipides associé, l'existence d'une autre indication comme la fibrillation auriculaire ou chez les patients sclérodermiques avec HTAP sévère et peu de risque hémorragique (ulcérations œsophagiennes, télangiectasies digestives) [606, 638, 639].

**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 [503, 606].

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 longtemps [640]. 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, c'est-à-dire si la PAP moyenne diminue d'au moins 10 mmHg et passe en dessous de 40 mmHg sans chute de l'index cardiaque [641].

Dans une étude de 663 patients avec HTAP dont 168 avec connectivité, Montani et al ont décrit que 10 % des patients avaient un test de réactivité positif [642]. 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 [606, 639].

### **8.3. Les traitements médicamenteux spécifiques :**

#### **8.3.1. 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'endothéline 1, indiqué dans l'HTAP idiopathique et associée à la ScS, de classe III, et de classe II de la NYHA [636, 643]. Le bosentan est débuté à la dose de 62,5 mg matin et soir pendant 4 semaines, puis est augmenté à la dose de 125 mg matin et soir selon la tolérance hépatique (bilan hépatique mensuel obligatoire (SGOT, SGPT) et surveillance régulière de l'hémoglobine) [644].

Le bénéfice apporté par ailleurs par le bosentan sur la prévention secondaire des ulcérations digitales peut amener à conseiller l'utilisation du bosentan en 1<sup>ère</sup> intention en cas d'HTAP associée à la ScS si le patient a une maladie ulcéreuse digitale sévère.

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 (test de marche de six minutes) avec un gain moyen de 44m [636].

Deux autres études 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. [645].

L'**ambrisentan** est un antagoniste des récepteurs ETA, actif par voie orale et approuvé dans l'HTAP associée à une connectivite en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA. La posologie est de 5 mg une fois par jour et peut être augmentée à 10 mg par jour. Une surveillance mensuelle du bilan hépatique est recommandée mais non obligatoire. Il est également recommandé un contrôle à 1 et 3 mois de la NFS. L'ambrisentan est contre-indiqué en cas de fibrose pulmonaire idiopathique mais il n'y a aucune donnée en cas de PID associée à la ScS. Le groupe de travail du PNDS ne recommande pas son utilisation en cas de PID étendue associée.

### **8.3.2. 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 (l'oxyde nitrique).

Le sildénafil et le tadalafil sont approuvés dans le traitement de l'HTAP idiopathique, familiale ou associée à la ScS avec dyspnée de classes fonctionnelles II ou III de la NYHA. La posologie employée est de 20 mg trois fois par jour pour le sildénafil et de 2 x 20 mg en une prise pour le tadalafil. Il n'y a aucune surveillance biologique spécifique pour ces traitements.

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 [647, 648]. Cet effet semble également être observé dans le sous-groupe des HTAP liées aux connectivites [649].

### **8.3.3. Stimulateur de la guanylate cyclase soluble**

Le riociguat, ayant 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 [650].

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 [340].

Il est aussi contre-indiqué en cas de fibrose pulmonaire idiopathique [606].

#### **8.3.4. 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. L'époprosténol est approuvé dans le traitement de l'HTAP associée à une connectivite en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA.

**La prostacycline (époprosténol)** a démontré son efficacité en perfusion continue dans le cadre des HTAP associées à la ScS et constitue le traitement de référence chez les patients ayant une dyspnée de classe IV [635].

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 (tréprostnil), nébulisée (iloprost) ou orale.

**L'iloprost** par voie inhalée est indiqué dans le traitement de l'HTAP idiopathique et familiale avec dyspnée de classe III de la NYHA. Son efficacité a été démontrée dans l'étude princeps de 203 cas d'HTAP, dont 35 étaient associés à une ScS [651]. 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). En pratique, il est déconseillé d'utiliser l'iloprost en aérosols en 1<sup>ère</sup> ligne dans l'HTAP associée à la ScS du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques possibles et du risque d'effet rebond [606].

**Le tréprostinil** est un autre analogue de la prostacycline et administré par injection sous-cutanée continue est approuvé dans l'HTAP idiopathique ou familiale en classe fonctionnelle III de la NYHA. Il ne bénéficie pas d'AMM dans la ScS [606].

L'étude de Oudiz et al concernait 90 patients avec HTAP avec connectivité dont 45 cas de ScS. Par rapport au groupe placebo, les patients sous tréprostinil ScS avaient une amélioration hémodynamique, de la dyspnée et un gain médian de 25m dose-dépendant au niveau du T6M [652].

**Le tréprostinil** Selon les recommandations du groupe de travail « Maladies Vasculaires Pulmonaires » de la Société de Pneumologie de Langue Française, l'HTAP associée à la ScS fait partie des indications pertinentes du tréprostinil.

Son utilisation au cours de la ScS peut être gênée dans les formes cutanées avec atteinte cutanée abdominale car les injections se font habituellement au niveau abdominal. Il entraîne aussi une douleur au point d'injection, source d'arrêt de traitement [606, 652].

**Le selexipag** est un agoniste sélectif sur le récepteur de la prostacycline utilisable par voie orale. Il est approuvé dans le traitement de l'HTAP associée aux connectivités en classe fonctionnelle III de la NYHA et insuffisamment contrôlée par

un traitement associant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5.

Son efficacité a été testée chez 1156 patients dont 29 % de connectivites[638]. Les résultats obtenus 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 [653].

Il est prescrit à dose progressive sur plusieurs semaines jusqu'à la dose maximale tolérée, au maximum de 1600 µg 2 fois par jour, en fonction de la tolérance. Une surveillance particulière de la survenue d'effets secondaires est indispensable (céphalées, flush, troubles digestifs...).

#### **8.3.5. LES 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)



[639,654].

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 [655–657].

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 [658].

#### **8.4. 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 [606].

La **Transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire** constitue l'ultime recours en cas d'HTAP sévère, insuffisamment améliorée par un traitement médical maximal. Il est notable que les patients sclérodermiques atteints d'HTAP ont un pronostic posttransplantation identique à celui des autres patients [659].

Il existe des contre-indications à la transplantation pulmonaire spécifiques de la ScS (Tableau).

**Tableau 6 : Contre-indications absolues ou relatives à la transplantation pulmonaire (/cardiaque) au cours de la sclérodémie systémique**

**Contre-indications absolues :**

- Défaillance viscérale hors ressources thérapeutiques (particulièrement
- l'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire  $<50\text{ml}/\text{min}/1,73$
- $\text{m}^2$ )
- 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  $<15 \text{ kg/m}^2$ .

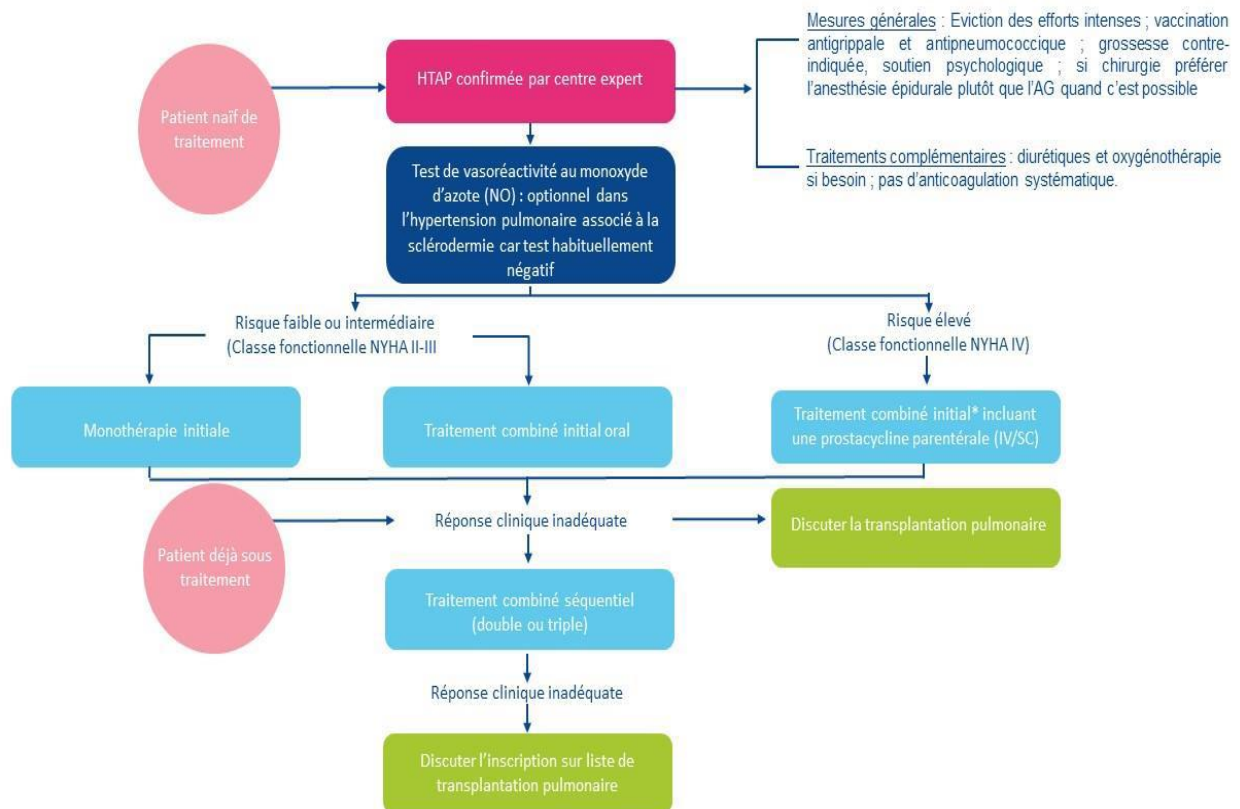
**Contre-indications relatives :**

- 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 ( $15 \text{ kg/m}^2 > \text{IMC} < 17 \text{ kg/m}^2$ ) ou obésité ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ )
- Ventilation mécanique invasive
- Colonisation avec bactérie résistante, agent fongique ou à mycobactérie
- Perte sévère d'autonomie avec faible potentiel

**Contre-indications spécifiques liée à la sclérodémie 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 œsophagienne

Lorsque le diagnostic d'hypertension pulmonaire de groupe 1 a été établi (HTAP), la prise en charge thérapeutique repose sur l'algorithme suivant : [606]



\* Le traitement combiné initial correspond à la combinaison d'un antagoniste de l'endothéline et d'un inhibiteur de la phosphodiesterase V.

HTA : hypertension artérielle pulmonaire ; NYHA : New York Heart Association ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutané

**Figure 36 Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

## **VII. Traitement des atteintes cardiaques :**

L'atteinte cardiaque au cours de la sclérodémie est fréquente et hétérogène, la définition d'atteinte cardiaque étant variable dans les différentes séries publiées dans la littérature. Le myocarde, le tissu conducteur, l'endocarde et le péricarde peuvent être touchés. Lorsqu'elle est symptomatique, l'atteinte cardiaque a un impact pronostique important. [663]

Toutes les tuniques cardiaques peuvent être atteintes, endocarde, myocarde et péricarde, possiblement responsables de troubles du rythme auriculaire et/ou ventriculaire, de troubles de la conduction, d'ischémie myocardique, d'épanchement péricardique et d'insuffisance cardiaque.

Il convient de rajouter au cours de l'évolution de la ScS, certaines HTAP peuvent changer de catégorie ou se combiner.

La prévalence de l'athérosclérose ne semble pas augmentée au cours de la ScS.

L'atteinte cardiaque est un élément de mauvais pronostic et sa prise en charge repose sur sa détection et sa prise en charge adéquate. [606]

### **1. Péricardite**

En cas de péricardite symptomatique, un traitement par AINS (prudence en cas d'atteinte digestive haute) / colchicine peut être proposé en première intention. Les exceptionnelles tamponnades peuvent justifier de fortes doses de corticoïdes en association à un drainage péricardique. [606]

### **2. Prise en charge thérapeutique des troubles du rythme et de la conduction**

Les troubles du rythme cardiaque doivent être traités par les anti-arythmiques habituels avec les précautions d'usage (pas d'anti-arythmiques de

classe 1 en cas de cardiopathie ischémique et/ou de dysfonction ventriculaire gauche, vérification de l'absence d'allongement du QT...). Les bêtabloquants ne sont pas contre-indiqués mais leur utilisation est limitée du fait du risque d'aggravation du phénomène de Raynaud et d'ulcération digitale, en privilégiant les cardiosélectifs. Les bêtabloquants et l'amiodarone peuvent favoriser la survenue d'une fibrose pulmonaire.

Le traitement anticoagulant est nécessaire en cas de trouble du rythme supra-ventriculaire sauf si le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0. Si le score est à 1, un traitement anti-coagulant oral par un AVK (INR 2-3) ou un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou un inhibiteur du Facteur Xa oral (rivaroxaban, apixaban) doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.

Un trouble de conduction significatif nécessitera la mise en place d'un stimulateur cardiaque.

Un avis spécialisé est nécessaire afin de définir s'il y a indication à la mise en place d'un défibrillateur. [606]

### **2.1. Atteinte myocardique**

Le traitement symptomatique repose sur les inhibiteurs calciques (dihydropyridine), les IEC pour lutter contre les phénomènes ischémiques [661]. Le traitement digitalo-diurétique et les IEC sont nécessaires au stade d'insuffisance cardiaque [376] ; l'amiodarone est l'antiarythmique à préférer aux bêtabloquants qui peuvent aggraver le phénomène de Raynaud [662]. En cas de péricardite on proposera la colchicine, à préférer aux anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'utilisation est rendue hasardeuse par l'atteinte digestive.

Le groupe de travail du (PNDS2020) recommande la mise sous immunosuppresseur en cas d'atteinte cardiaque symptomatique avec aspect de

myocardite confirmée par IRM.[606]

## VIII. Traitement de la crise rénale sclérodermique

### 1. Traitement préventif

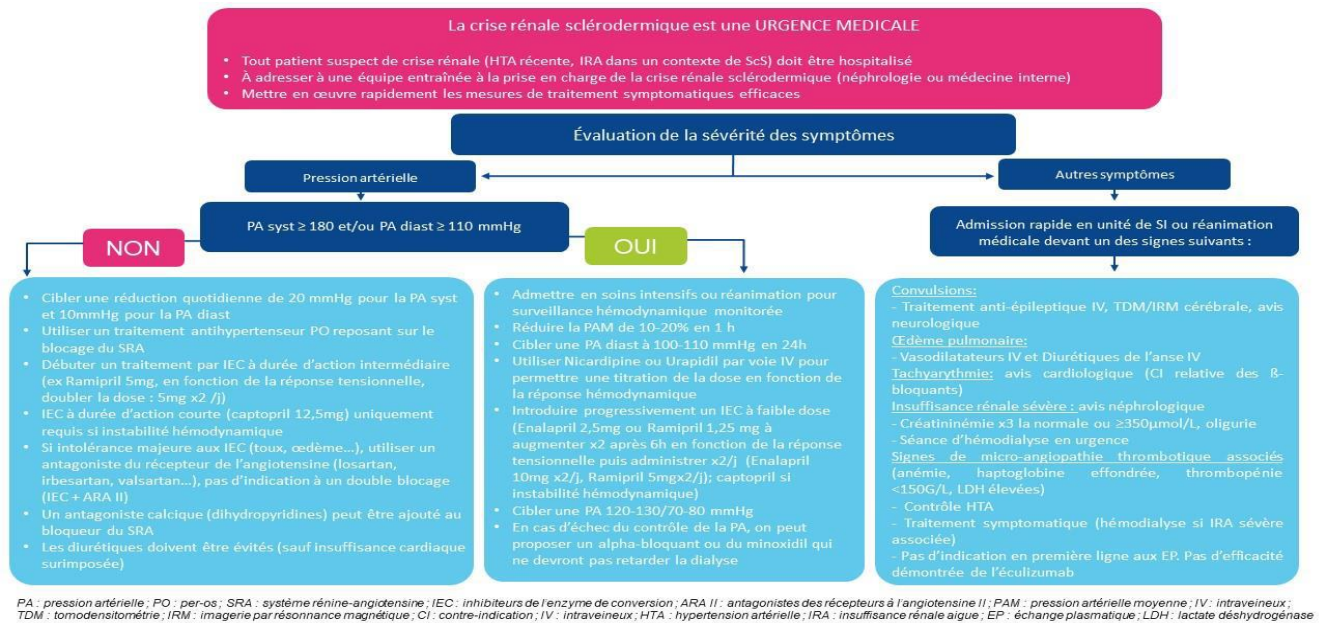
L'administration prophylactique d'IEC n'a pas démontré à ce jour son efficacité pour prévenir la survenue d'une CRS. En revanche, un traitement par prednisone à une dose  $> 15$  mg/j dans les trois mois précédents semble favoriser la survenue d'une CRS

Dans ce contexte, la prescription de corticoïdes doit toujours faire l'objet d'un avis spécialisé. [430].

Les patients à risque devront recevoir une éducation thérapeutique et effectuer une surveillance régulière de la pression artérielle par une auto-mesure de la pression artérielle selon la règle des 3.

### 2. Traitement curatif

L'enjeu principal est le contrôle précoce de la pression artérielle avec un objectif  $\leq 130-120$  mmHg pour la pression artérielle systolique et  $< 80-70$  mmHg pour la pression artérielle diastolique dans les 72h suivant l'instauration du traitement. Un schéma thérapeutique type est proposé (Figure37). Actuellement, il n'y a pas d'indication démontrée aux échanges plasmatiques ou à l'éculizumab en première ligne, ni aux immunosuppresseurs. La corticothérapie est contre-indiquée.[606]



**Figure 37 . Traitement de la crise rénale sclérodermique[606]**

## IX. Traitement des atteintes digestives [606], [503]

Les manifestations digestives sont une source importante de morbi-mortalité et les traitements sont essentiellement symptomatiques.

### 1. OEsophagite et troubles moteurs oesophagiens

Le traitement du reflux gastro-oesophagien et de ses complications repose sur :

Les mesures classiques pour tenter de minimiser le RGO sont nécessaires :

Position assise après les repas, fragmentation des repas, mastication efficace, absence d'alimentation avant le coucher, surélévation de la tête du lit, amaigrissement en cas de surpoids, l'éviction du tabac et de l'alcool est indispensable, la caféine et le chocolat sont à limiter ainsi que les aliments acides.

Les anti-sécrétoires : inhibiteurs de la pompe à protons à double voire quadruple dose.

Les prokinétiques : métoclopramide et dompéridone sont à discuter, mais avec prudence et à posologie minimale, en surveillant de près les risques d'effets indésirables de ces traitements (risque d'allongement du QT pour la dompéridone).



Dans tous les cas, ils devront être pris au moins trente minutes avant le repas. Pour la dompéridone, en 2014, à la suite de recommandations européennes visant à minimiser les risques cardiaques, l'ANSM a informé les professionnels de santé afin qu'ils prescrivent à la dose efficace la plus faible possible et pour une durée de traitement la plus courte possible, ne devant pas dépasser généralement une semaine. Certains patients en tirent cependant bénéfice sur le long cours.

- La prise en charge de la gastroparésie ,et de la constipation qui peuvent être des facteurs aggravants.
- Les dilatations endoscopiques sont parfois nécessaires pour les sténoses peptiques résistantes au traitement médical. Le groupe de travail du PNDS ne recommande pas la chirurgie anti-reflux, qui n'a pas d'efficacité démontrée.

## **2. Gastroparésie (douleurs abdominales et vomissements retardés)**

La prise en charge diététique est toujours nécessaire (fragmentation des repas, alimentation mixée). Les régimes à faible teneur en résidus et la supplémentation en vitamines ont été recommandés sur des bases empiriques.

Les prokinétiques de l'estomac accélèrent la vidange gastrique mais peuvent avoir un effet négatif sur la motilité de l'intestin grêle lorsqu'ils sont prescrits à dose trop élevée. Un traitement par érythromycine est ainsi préconisé à la posologie quotidienne ne devant pas dépasser 125 à 250 mg x 2/j. L'utilisation concomitante d'érythromycine et de colchicine est déconseillée compte tenu du risque de potentialisation des effets secondaires de la colchicine.

En cas d'échec de l'érythromycine, il est possible de tenter l'acide clavulanique contenu dans l'amoxicilline/acide clavulanique qui est prokinétique pour l'estomac.

Le traitement prokinétique par métoclopramide ou métopimazine sous forme buvable peut être proposé en l'absence de contre-indication neurologique et/ou électrocardiographique.

La gastroparésie peut entraîner un état de dénutrition sévère nécessitant une alimentation entérale (jéjunale) prolongée.

### **3. Estomac pastèque**

Le traitement médical de l'estomac pastèque fait appel aux inhibiteurs de la pompe à protons. Un traitement endoscopique (coagulation par le plasma Argon, laser ND-YAG) peut s'avérer nécessaire. En cas d'échec des traitements précédents, l'antrectomie peut être indiquée.

Une surveillance endoscopique doit être effectuée tous les 3 ans.

### **4. Atteinte intestinale**

Troubles moteurs responsables de syndrome de malabsorption et/ou de pseudo-obstruction intestinale

En cas d'occlusion aiguë, le traitement de première intention consiste à réhydrater le patient, à établir une analgésie (en évitant de préférence les opioïdes qui tendent à exacerber la dysmotilité intestinale) et à soulager l'intestin grêle par une aspiration nasogastrique. La prise en charge nutritionnelle ne doit pas être retardée.

Les agents prokinétiques intestinaux peuvent être utilisés.

Le métoclopramide et la dompéridone ont souvent peu d'efficacité. L'action de l'érythromycine sur la motricité du grêle est moins bien connue.

La néostigmine intraveineuse peut être utilisée en cas d'épisode aigu, mais les effets indésirables cardiaques et cholinomimétiques limitent son utilisation chez ces patients fragiles.

Les analogues de la somatostatine, et principalement de l'octréotide peuvent être proposés (utilisation hors AMM). La dose initiale est de 50 µg deux fois par jour, et peut être augmentée jusqu'à un maximum de 100 µg deux fois par jour par jour selon la réponse au traitement. Au-delà de cette posologie, l'octréotide peut avoir un effet antisécrétoire qui peut être délétère. Une combinaison de l'érythromycine orale à faible dose et de l'octréotide sous-cutanée est possible. L'octréotide à longue durée de vie pourrait être une alternative mieux tolérée à la combinaison érythromycine - octréotide sous-cutanée quotidienne pour la prévention de la rechute. En cas de tachyphylaxie (nécessité d'augmenter progressivement la dose de médicament pour obtenir un effet quantitativement aussi important qu'à son introduction), il faut faire un "wash out" de 3 à 4 semaines pour lui restituer son efficacité.

Syndrome de malabsorption par colonisation bactérienne chronique du grêle  
Cette colonisation peut être confirmée par la réalisation d'un test respiratoire au glucose avant instauration du traitement.

## **5. Atteinte colique**

Le traitement de la constipation repose sur les mesures hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée en fibres et en mucilages, hydratation satisfaisante, activités physiques régulières), les laxatifs et les lavements évacuateurs. L'avis de l'équipe de nutrition et/ou d'une diététicienne est recommandé dans les formes sévères.

Des médicaments prokinétiques peuvent être associés pour améliorer la motilité du côlon (et dans une moindre mesure les symptômes) : le métoclopramide 20-30 mg par jour, la dompéridone (la dose quotidienne maximale est actuellement de 30 mg par jour en 3 prises) et le prucalopride en une prise quotidienne (2 mg avant 65 ans, et 1 mg au-delà). Leur utilisation doit être limitée dans le temps.

## **6. Prolapsus rectal et incontinence anale**

Le traitement de l'incontinence anale est d'abord préventif. Les efforts de poussée prolongés et itératifs doivent être proscrits chez les patients ayant une constipation chronique; il peut ensuite être fait appel à la rééducation par technique de biofeedback.

Le traitement du prolapsus rectal est chirurgical.

Dans les formes très invalidantes au quotidien, la stomie peut se discuter.

## **7. Dénutrition**

La prise en charge de la dénutrition dépend de son mécanisme. La dénutrition est de cause multifactorielle. L'apport alimentaire oral est souvent réduit en raison des symptômes persistants à type de nausées, vomissements, reflux et satiété précoce causés par la dysmotilité intestinale. La pullulation peut provoquer une mauvaise digestion et une mauvaise absorption de nutriments spécifiques. De plus, des facteurs extra-intestinaux de la malnutrition sont souvent présents : un régime à faible teneur en résidus avec diminution de l'apport minéral et vitaminique, souvent du fait des facteurs mécaniques et de la douleur provoquée par l'ingestion de résidus (fruits et légumes) ; une faible ingestion de nutriments du fait des troubles moteurs oesophagiens. En outre, les problèmes bucco-faciaux (microstomie, limitation d'ouverture buccale, douleur masticatoire, syndrome sec...) et les contractures des doigts peuvent rendre la préparation et la consommation de repas difficiles. Le syndrome anxio-dépressif fréquent et les effets indésirables de certains traitements concomitants (tels que les antagonistes des canaux calciques, les dérivés de la prostaglandine, les inhibiteurs de l'immunité et les opioïdes) peuvent réduire l'appétit.

## **X. PRONOSTIC :**

L'évolution de la sclérodémie systémique est très variable en fonction des formes cliniques et des atteintes systémiques associées, engageant le pronostic vital et fonctionnel des patients.

Le taux de mortalité standardisé (SMR) est estimé selon les études de 2,34 à 4,69 [596]. Il y a une survie significativement moins bonne chez les hommes que chez les femmes ( $p < 0.001$ ) [339, 586].

Si on s'intéresse aux causes de décès, celles directement liées aux complications de la SCS constituent plus de la moitié d'entre elles, 55% dans une étude de 2015 [339] ainsi que dans le registre EUSTAR [604].

Pourtant, entre les années 90 et les années 2000, les causes de décès liés à la sclérodémie ont baissé passant de 72% à 48% ( $p = 0.006$ ). Le taux de survie cumulatif de 9 ans de tous les patients sclérodermiques présentant une atteinte d'organe sévère est de 38% contre 72% chez les patients sans atteinte d'organe ( $p \leq 0.0001$ ) [273].

### **1. Selon la forme clinique :**

La forme diffuse est caractérisée par une extension cutanée rapidement progressive au début de la maladie, pouvant régresser ou se stabiliser dans les cinq années suivant son déclenchement.

Simeón-Aznar et al ont montrés en 2015 que la mortalité est plus élevée chez les patients atteints de forme diffuse (SMR (Standardized Mortality Ratio) à 6.80) que chez les patients atteints de formes limitée de SCS (SMR à 3.80) [339].

La gravité de ces formes cependant n'est pas liée directement à l'atteinte cutanée, mais à son association aux différentes atteintes systémiques, caractérisées non seulement par leur fréquence au cours de son évolution mais

aussi par la précocité et sévérité de leurs manifestations, responsables d'un taux de survie pour les formes diffuses estimé à 60–65 % à 10 ans, contre celui des formes limitées qui est proche 90 % selon l'étude réalisée par Scussell-Lonzetti[266].

## **2. En fonction des manifestations cliniques :**

Dans la plupart des études, l'atteinte pulmonaire est la première cause de décès chez les patients sclérodermiques [266–271, 596, 597]. Dans les études plus récentes, le taux de mortalité lié à l'atteinte rénale diminue au cours du temps alors que les causes cardiaques augmentent jusqu'à devenir la première cause de décès [596].

Dans cette étude parue en 2015, la première cause de décès des patients sclérodermiques est l'HTAP [339].

Selon une étude réalisée par l'EUSTAR en 2010 incluant 5860 patients [598], les principales causes de décès en rapport avec la sclérodémie incluait : fibrose pulmonaire (35 %), hypertension artérielle pulmonaire (26 %), atteintes myocardiques et arythmie (26 %) et la crise rénale sclérodermique (4 %). Autres causes incluait les infections, les cancers et les maladies cardiovasculaires, responsables respectivement de 33 %, 31 % et 29 % des décès non attribuables à la sclérodémie systémique. Bien évidemment la détection précoce de ces complications permet une meilleure prise en charge, cependant elle n'est pas garante d'un pronostic favorable.

Dans une analyse de 469 patients atteints de **phénomène de Raynaud** inscrits dans la cohorte VEDOSS [595], les patients qui étaient positifs pour l'AAN (par rapport aux négatifs pour l'AAN) étaient plus susceptibles de montrer un profil ScS à la capillaroscopie (53,6% et 13,4%, respectivement); en outre, les complications vasculaires (télangiectasies, ulcères numériques actuels et cicatrices de piqûres)

étaient plus fréquentes chez les patients avec phénomène de Raynaud positifs pour l'AAN. Chez les patients atteints de ScS, le phénomène de Raynaud est souvent très sévère, ce qui peut évoluer vers une ulcération numérique et parfois une gangrène.

Un autre indicateur pronostique utile est l'intervalle de temps entre l'apparition du phénomène de Raynaud et le début de la sclérodémie: une durée de Raynaud plus courte au début de la maladie était significativement corrélée à une pire survie [718].

Bien que la **pneumopathie interstitielle diffuse** soit la première cause de mortalité chez les patients atteints de la ScS, son pronostic reste meilleur par rapport à la PID idiopathique, avec un taux de survie à 5 ans de 85 % toutes formes confondues. Les risques principaux des PID sont représentés par l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique, les complications cardiaques, et le risque accru de survenue des cancers broncho-pulmonaires [599].

En absence du traitement spécifique à l'**HTAP**, le taux de survie de l'HTAP ne dépasse pas 35 % à 3 ans [600]. Le pronostic est plus grave par rapport à la forme idiopathique, s'associant à une plus faible DLCO, une plus haute probabilité d'atteinte myocardique et d'épanchement péricardique se traduisant par une mortalité plus élevée [601].

L'évolution spontanée de l'HTAP se fait vers l'insuffisance cardiaque droite, cause principale de décès au cours de cette atteinte. Cette évolution peut être aggravée par l'association à la PID qui peut baisser le taux de survie à moins de 50 % en 2 ans [601].

**La crise rénale sclérodermique** reste toujours une complication redoutable responsable d'une mortalité d'environ 20 % des cas, par son retentissement cardiaque et pulmonaire, que par les complications infectieuses de la dialyse.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion a permis d'améliorer son évolution, cependant son administration systématique chez les patients sclérodermiques à risque ne permet pas la prévention de cette complication [602].

L'atteinte digestive au cours de la ScS constitue également un facteur important de morbi-mortalité, entraînant le décès dans 6 à 12 % des cas [124]. Un syndrome pseudo-occlusif responsable d'un état de dénutrition sévère, d'une pneumatose kystique colique ou une hémorragie foudroyante pouvant engager le pronostic vital des patients à court terme.

A long terme, le RGO chronique peut aggraver l'atteinte respiratoire en favorisant une pneumopathie d'inhalation, comme il peut se compliquer d'une dégénérescence de la muqueuse œsophagienne (œsophage de Barrett), complication qui reste fréquente chez les patients atteints de la sclérodémie systémique par rapport aux sujets sains [121].

**Tableau 7: Facteurs pronostiques des atteintes systémiques au cours de la sclérodémie systémique**

PID [599]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PID d'emblée sévère</li> <li>▪ PID rapidement progressive (perte de 10 % de CVF ou 15 % de DLCO dans un délai d'un an.)</li> </ul>
HTAP [603]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Présence des signes d'insuffisance ventriculaire droite</li> <li>▪ HTAP rapidement progressive</li> <li>▪ Dyspnée stade IV de la NYHA</li> </ul>
Crise rénale sclérodermique [419]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sexe masculin Age tardif</li> <li>▪ Formes normotensives</li> <li>▪ Microangiopathie thrombotique associée</li> <li>▪ Nécrose fibrinoïde des artérioles (si biopsie)</li> </ul>
Atteinte cardiaque [395]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dysfonction systolique associée</li> <li>▪ Anomalies extensives à la scintigraphie</li> <li>▪ Association à une HTAP</li> <li>▪ Association à un syndrome de chevauchement</li> </ul>



### 3. Evaluation du risque et taux de survie au cours de la sclérodémie systémique :

Suite à l'étude réalisée par Elhai et al en 2017 [605], en incluant 3700 décès liés à la sclérodémie systémique, L'EUSTAR a mis en place le SCOpE score, permettant d'évaluer le taux de survie à 3 ans, incluant les données démographiques (âge, sexe), forme clinique, score d'activité de la maladie, atteintes systémiques et différents marqueurs biologiques.

**Tableau 8 : Prédicteurs de faible survie dans le modèle à variables multiples [605]**

Facteurs de risque	Score simplifié
Age en année	
50-65	3
>65	6
Sexemasculin	1
Atteintecutanée diffuse	1
Criserénale sclérodémique	2
Dyspnéestade III ou IV de la NYHA	3
Ulcèresdigitaux	1
Raideurarticulaire	1
Faiblessemusculaire	1
CRP élevée	4
Protéinurie	3
FEVG inférieur à 50%	2
PID	1
DLCO inférieur à 60 % de la valeurprédite	4
CPV inférieure à 70 % de la valeurprédite	2

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone ; CPV : capacité pulmonaire vitale

# **CHAPITRE II :**

# **PARTIE PRATIQUE**

**MATERIELS**  
**ET**  
**METHODES**

## **I. Patients et méthodes**

### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive portant sur les patients admis pour la sclérodermie systémique.

### **2. Lieu de l'étude**

Les patients retenus pour cette étude ont été suivis au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

### **3. Durée**

La période considérée pour cette étude s'étale de janvier 2008 à septembre 2018.

### **4. Population cible**

Dans cette étude, nous avons inclus 13 patients qui ont été pris en charge et suivis pour la sclérodermie systémique au service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) durant la période en question.

### **5. Critères d'inclusion**

Ces patients répondent aux critères diagnostiques internationaux (l'ACR/EULAR 2013) [593], incluant le syndrome de chevauchement.

### **6. Critères d'exclusion**

Nous avons exclu les patients dont le diagnostic ne répond pas aux critères internationaux comme le phénomène de Raynaud idiopathique, la morphee, les sclérodermies circonscrites et les formes frontières dont le diagnostic est hésitant.

### **7. Limites de l'étude**

Malgré le grand nombre de données recueillies, la taille faible du groupe constitue une limitation quant à l'exploitation optimale des tests statistiques.

## II. Méthodologie

### 1. Recueil des données

Le recueil des données a été établi à partir des dossiers des patients, les fiches de prescriptions médicales, les fiches de bilans et les fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient (Voir annexe 1).

Dans ce travail nous avons considéré les éléments suivants :

- Les données cliniques ;
- Les données para cliniques ;
- La prise en charge thérapeutique ;
- L'évolution.

Les données concernant l'évolution ont été recueillies jusqu'en septembre 2018 (la fin de la période d'étude), sinon, et ce fut le cas pour certains, jusqu'à la perte de suivi.

#### Données cliniques

Les données cliniques considérées sont les suivantes :

#### **Données sociodémographiques :**

Âge, sexe, origine, couverture sociale.

#### **Antécédents :**

Personnels (médicaux, toxiques, chirurgicaux).

Familiaux (auto-immune).

#### **Motif d'hospitalisation**

#### **Histoire de la maladie**

#### **Circonstances de découverte**

Premiers signes cliniques révélant la maladie

Date de début des signes évocateurs.

**Signes généraux :** état général

**Signes dermatologiques :**

Syndrome de Raynaud : Raynaud a révélé la maladie, Raynaud bilatéral.

Aspect de peau (luisante, indurée, implissable).

Épaississement cutané des doigts des deux mains, doigts boudinés, sclérodactylie, ulcère digital, cicatrice pulpaire déprimée, calcinose sous-cutanée, trouble de la pigmentation, télangiectasies, sclérose cutanée diffuse, sclérose cutanée limitée, sclérose cutanée en botte, sclérose cutanée des parties proximales des membres, tronc, visage, limitation de l'ouverture de la bouche, syndrome sec.

**Signes digestifs :**

Dysphagie, odynophagie, reflux gastro-œsophagien, estomac pastèque, épigastralgies, troubles du transit, mal absorption, hémorragie digestive, incontinence fécale.

**Signes respiratoires :**

Dyspnée : stade de NYHA, syndrome de condensation, syndrome d'épanchement liquidien, syndrome d'épanchement aérien, syndrome bronchique.

**Signes cardiaques :**

Hypertension artérielle, les signes d'insuffisance cardiaque droite, les troubles du rythme, troubles de la conduction, dysfonction diastolique, dysfonction systolique, myocardite, péricardite

**Signes articulaires :**

Arthralgie (mécanique, inflammatoire), déformation des doigts et des orteils, synovites, rétraction tendineuse, myalgie

**Signes rénaux :**

Crise rénale sclérodermique, altération de la fonction rénale, protéinurie positive

**Manifestations neurologiques :**

Crise comitiale Troubles psychiatriques déficit central, autres ...

**Les données para cliniques**

Les données para cliniques considérées sont les suivantes :

**Données biologiques :**

- Hémogramme
- Bilan d'inflammation : VS, CRP, l'électrophorèse des protéines.
- Fonction rénale : urée, créatinémie.
- ECBU
- Protéinurie
- Bilan de cytolysse hépatique : ASAT, ALAT
- Bilan hémostase
- CPK
- Bilan thyroïdien
- Sérologie : HIV, HVB, HBC, syphilis.

**Profil immunologique**

Anticorps anti Scl 70, Anticorps anti-centromère, AAN (titre, aspect), Anticorps anti-PM\_SCl, Anticorps, Anti-RNP/Sm, anti Ssa/ Ssb, Anticorps anti DNA natif, IGA, IgG, IgM, complément C4, complément C3, facteur rhumatoïde.

**Radiologie et autres investigations :**

- Radiographie thoracique standard
- Tomodensitométrie thoracique haute résolution
- Radiographie des mains

- Echo-doppler cardiaque thoracique
- Electrocardiographie
- Fibroscopie œsogastroduodénale : La présence d'une atteinte œsophagienne
- Capillaroscopie péri unguéale
- Explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie ; mesure du transfert libre du monoxyde de carbone)
- Electromyographie
- Les données histopathologiques : biopsie cutanée, biopsie musculaire, biopsie des glandes salivaires.

### **Les modalités thérapeutiques**

La prise en charge est axée sur les traitements symptomatiques des différentes atteintes viscérales. Les traitements de fond sont proposés en fonction du type de la présentation clinique et des éventuelles atteintes viscérales.

### **Bilan préthérapeutique**

Numération Formule sanguine et plaquettaire ; Ionogramme sanguin ; Calcémie, Phosphorémie ; Bilan hépatique ; Urée ; Créatinine, Uricémie ; Bandelettes urinaires (+/- ECBU si positif) ;  $\beta$  HCG pour les femmes en âge de procréer

### **Protocole**

Le protocole de traitement adopté dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès repose sur les recommandations du PNDP publié en 2017 [606] présentées dans le tableau ci-après (Annexe2.)



### **Surveillance**

La surveillance de la ScS est à la fois clinique, biologique et radiologique.

Ces modalités tiennent compte du profil individuel de la maladie et de son évolutivité.

### **Éléments du suivi**

#### **Evolution favorable:**

Est définie par la disparition des signes cliniques, biologiques, radiologiques, d'activité de la maladie, permettant de poursuivre le même traitement ; ou de le diminuer.

#### **Rechutes /aggravation des lésions:**

La rechute est définie comme la présence d'une activité de la maladie après l'obtention d'une maladie inactive.

## **2. Saisie et analyse statistique**

### **Méthode de saisie et de traitement des données**

Les données, saisies manuellement à partir des dossiers des patients, sont validées puis consignées dans un fichier Microsoft Excel 2007 construit à cet effet.

Ce fichier Excel est mis dans un format apte au traitement statistique par le logiciel SPSS 21 (Statistical Package for Social Science, version 21).

Concernant l'analyse statistique, outre la construction de graphes et de tableaux, il est essentiellement question de calculs de moyennes, d'écart types et de pourcentages.

Le calcul des moyennes et des écart types s'applique aux variables quantitatives, celui des pourcentages concerne les variables qualitatives.

**Remarque :**

Pour des considérations éthiques, la collecte des données cliniques a été effectuée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients.

**III. Résultats**

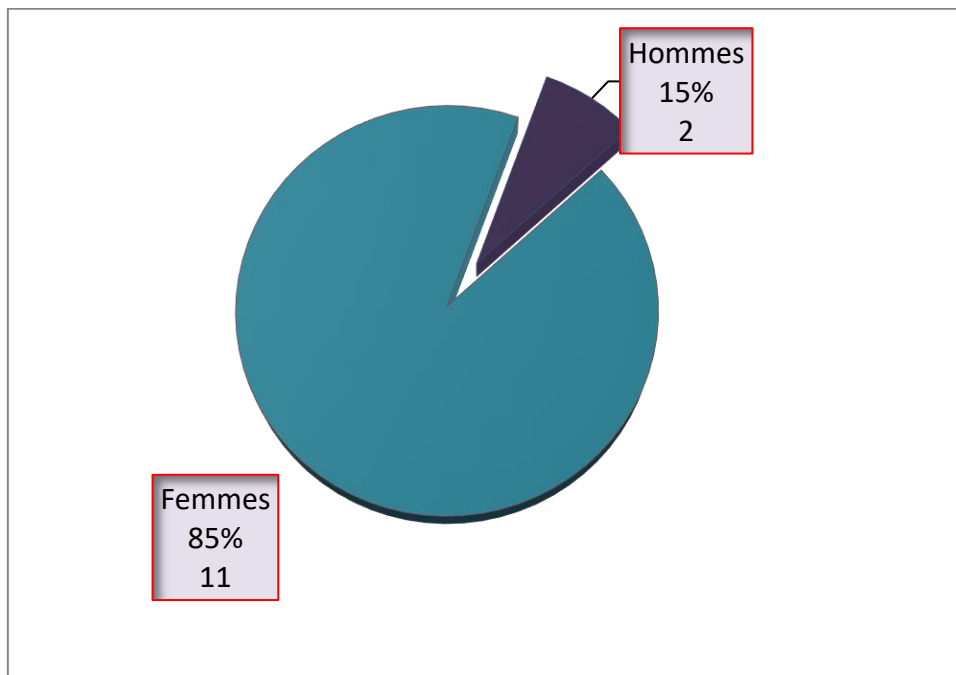
Le fichier Excel produit est une matrice de 13 lignes et 165 colonnes ;

13 étant le nombre de malades et 165 celui des éléments colligés.

**1. Profil épidémiologique****1.1. Répartition des patients selon le sexe**

- le groupe est composé de 11 femmes et 2 hommes présentant un sex-ratio femme/homme de 5.5

La répartition des patients selon le sexe est illustrée par la figure suivante :



**Figure 38 : Répartition des patients selon le sexe**

## 1.2. Répartition des patients selon l'âge

Nos résultats montrent que la sclérodémie systémique est diagnostiquée à un âge moyen de  $51,92 \pm 14,84$  ans (extrêmes : 26 ans et 77 ans).

## 1.3. Répartition selon l'origine géographique

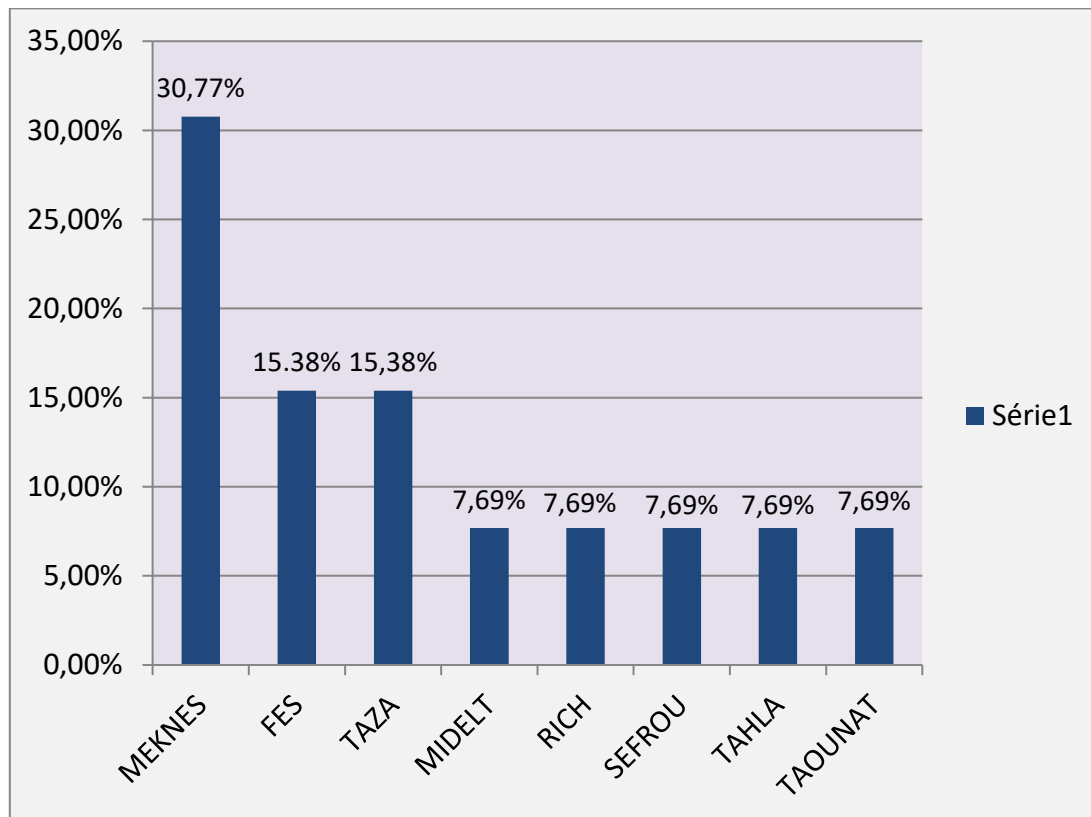


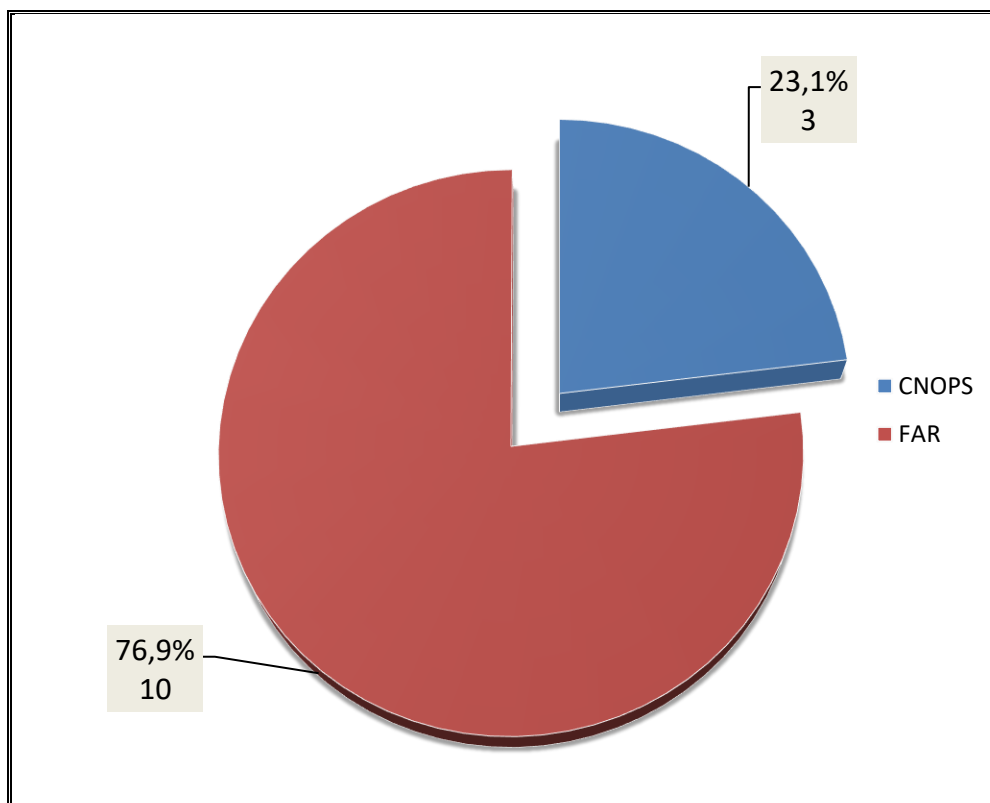
Figure 39: répartition des patients selon l'origine

Nous retiendrons qu'à Meknès, là où se trouve l'HMMI, le nombre de patients est le plus élevé, d'où l'importance de l'éloignement géographique par rapport à l'hôpital militaire.

#### 1.4. Répartition selon le niveau socio-économique

Dans cette étude, le type de couverture sociale dont dispose le patient est retenu comme seul indicateur du niveau socio-économique.

Le graphique suivant montre la répartition des patients selon leur type de couverture sociale.



**Figure 40: Répartition selon le type de couverture sociale.**

Les résultats qui ressortent sont :

- Tous les patients sont couverts par les FAR ou par la CNOPS, d'où une certaine homogénéité.
- Environ 77 % sont couverts par les FAR.

### 1.5. Répartition des patients selon les antécédents

Le tableau ci-après montre la répartition des antécédents chez les patients étudiés.

**Tableau 9 : Répartition des antécédents chez la population étudiée.**

Type d'antécédent	Effectif	pourcentage
Hypertension artérielle	2	15,4 %
Diabète	1	7,7 %
Fibrose pulmonaire	1	7,7 %
Goitre	1	7,7 %
Cas d'avortement spontané	1	7,7 %
Prise de corticoïde	1	7,7 %
Pterygion	1	7,7 %
Fibrome	1	7,7 %

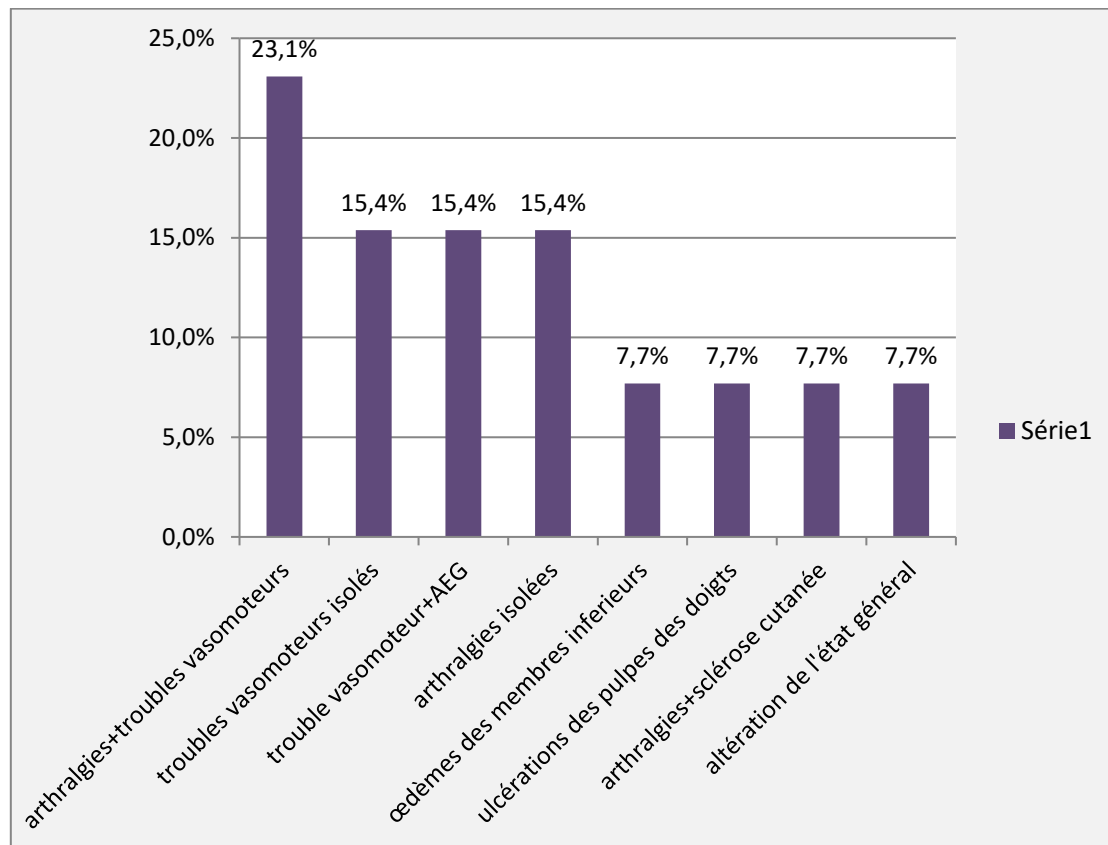
Les résultats qui ressortent sont :

- L'HTA est l'antécédent prépondérant ;
- Les autres antécédents présentent la même fréquence.

## 2. Données de l'histoire de la maladie

### 2.1. Répartition selon le motif d'hospitalisation

Le graphique ci-après montre les principaux motifs d'hospitalisation recensés.



**Figure 41: Répartition des patients selon Les principaux motifs d'hospitalisation.**

Relativement aux motifs d'hospitalisations on trouve que:

Les troubles vasomoteurs, pris dans leur totalité (en association avec d'autres atteintes ou pas), présentent la fréquence la plus élevée soit 53,8 % des cas (n=7)

Quand ces troubles vasomoteurs sont associés, ils le sont avec :

1. Des arthralgies dans 23,1 % cas (n=3).
2. Une altération de l'état général dans 15,4 % des cas (n=2).

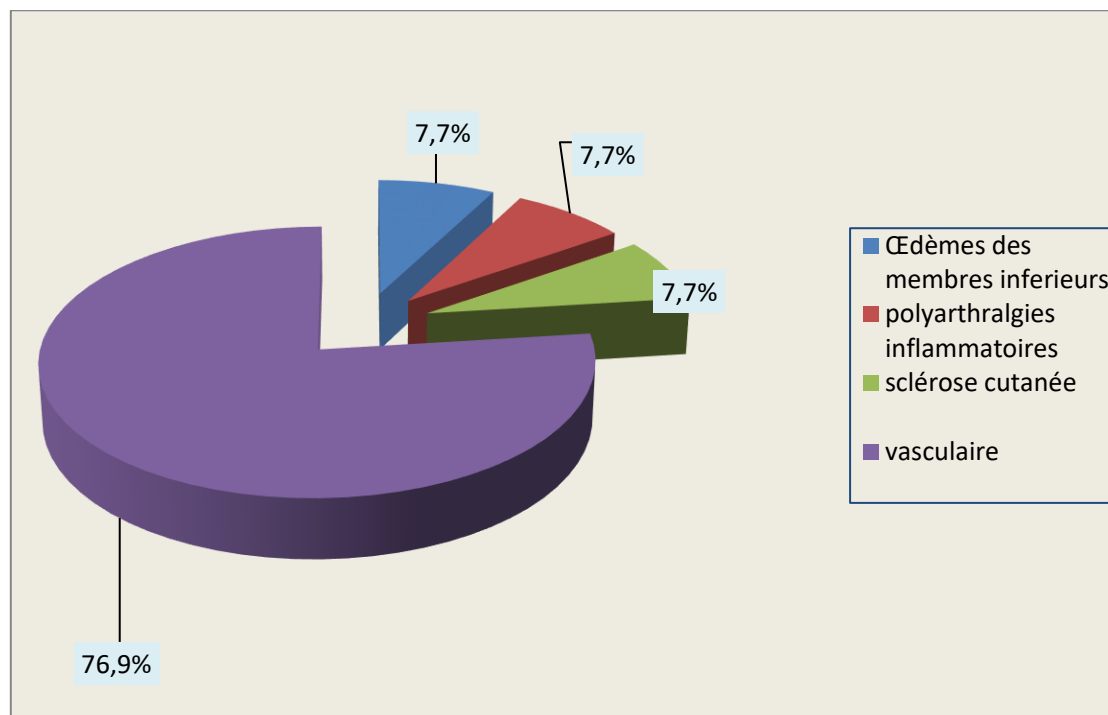
Les troubles vasomoteurs isolés ont été le motivateur chez 2 patients soit 15,4 %.

Les autres atteintes ayant motivé l'hospitalisation sont :

- 2 cas d'arthralgies isolées soit 15,4% ;
- 1 cas d'arthralgies associées à une sclérose cutanée soit 7,7 % ;
- 1 cas d'altération de l'état général soit 7,7 % ;
- 1 cas d'ulcérations des pulpes des doigts chez soit 7,7 % ;
- 1 cas avec des œdèmes des membres inférieurs soit 7,7 %.

## 2.2. Les circonstances de découverte chez les patients

Le graphique ci-après montre Les circonstances de découverte chez les patients de notre série.



**Figure 42 : Les circonstances de découverte chez les patients de notre série**

Concernant les circonstances de découvertes de la maladie, nous constatons que :

- La symptomatologie vasculaire est la condition révélatrice majeure de la sclérodémie systémique, elle est observée chez 10 malades représentant une proportion de 76,9 %.

Les autres signes révélateurs enregistrés sont :

- Les œdèmes des membres inférieurs avec 7,7 % des cas.
- La sclérose cutanée avec 7,7 % des cas.
- Les polyarthralgies d'allures inflammatoires avec 7,7% des cas .

### 2.3. Délai moyen du diagnostic

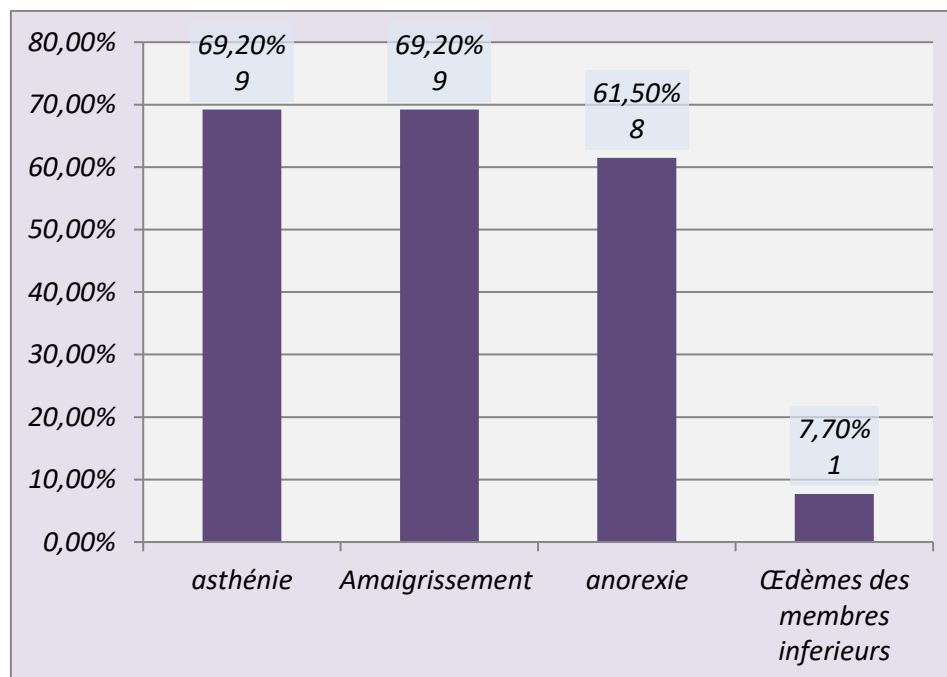
Le délai moyen enregistré avant l'établissement du diagnostic est de 5,96 ans  $\pm$  4,5 ans, (extrêmes 6 mois - 10 ans).

Le délai le plus court et le plus long enregistrés sont donc de 6 mois et de 10 ans respectivement.

## 3. Étude clinique

### 3.1. Manifestations générales

La répartition des manifestations générales chez les patients est présentée dans la figure ci-après :



**Figure 43 : Répartition des manifestations générales chez les patients.**

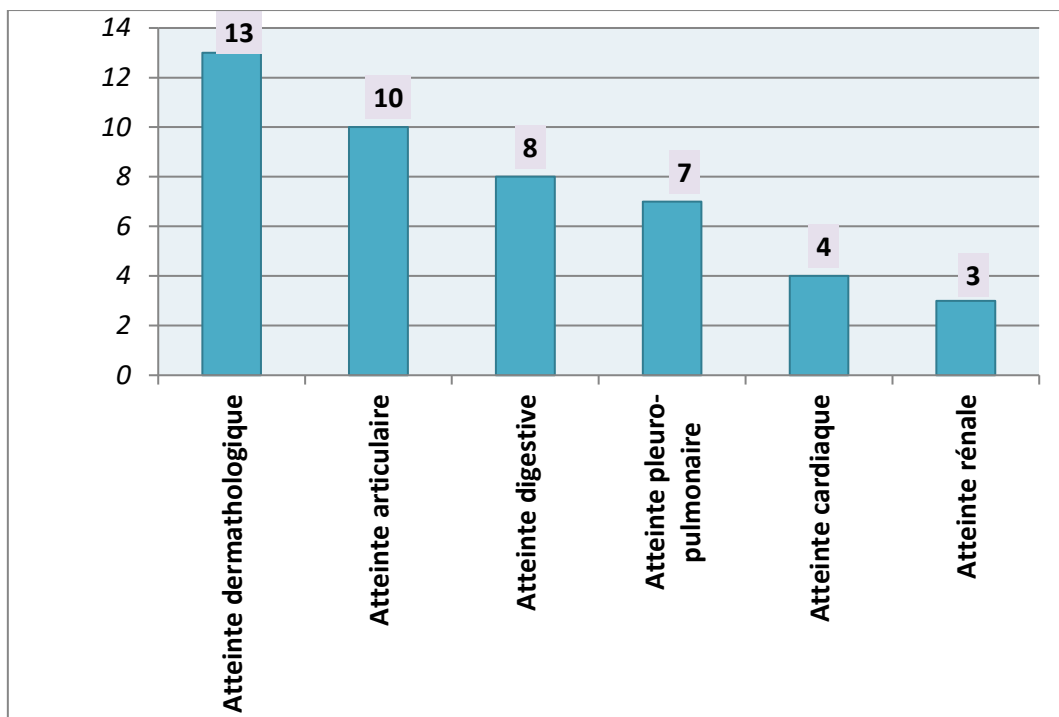


Concernant les manifestations générales chez les patients, nous constatons que :

- L'asthénie et L'amaigrissement touchant chacun 69,2 % des cas constituent les manifestations générales prépondérantes ;
- L'anorexie est élevée avec 61,5 % des cas ;
- Les œdèmes des membres inférieurs avec 7,7 % des cas sont les moins importants.

### 3.2. Répartition selon les types d'atteintes

Les atteintes relevées dans notre série sont au nombre de 6 ; leur fréquence est visualisée dans le graphique ci-après.



**Figure 44: Atteintes systémiques trouvées dans notre série.**

On note que tous les patients sont concernés par l'atteinte dermatologique.

Le tableau ci-après présente de manière ordonnée décroissante les résultats obtenus.

**Tableau 10: Répartition des atteintes systémiques chez la population étudiée.**

Type d'atteinte clinique	Fréquence	Pourcentage
Atteinte dermatologique	13	100 %
Atteinte articulaire	10	76,9 %
Atteinte digestive	8	61,5 %
Atteinte pleuro pulmonaire	7	53,8 %
Atteinte cardiaque	4	30,8 %
Atteinte rénale	3	23,1 %

Concernant les atteintes systémiques chez les patients, outre l'atteinte dermatologique qui est présente chez tous les patients (n=13) ; nous constatons que :

- L'atteinte articulaire est très élevée (n=10; 76,9 %) ;
- L'atteinte digestive est relativement élevée (n = 8 ; 61,5%) ;
- L'atteinte pleuro pulmonaire est moyennement élevée (n=7 ; 53,8 %) ;

Enfin :

- L'atteinte cardiaque et l'atteinte rénale sont de moindre importance en termes de fréquences. (n = 4 ; 30,8 %) ;(n=3 ; 23,1%).

### 3.2.1. Signes dermatologiques

#### **Phénomène de Raynaud**

Le phénomène de Raynaud est présent chez 12 patients soit 92,3 % des cas. Il est bilatéral chez les 12 malades.

#### **Les autres atteintes cutanées**

Le tableau ci-après montre Les autres atteintes cutanées chez les patients de notre série.

**Tableau 11: Manifestations dermatologiques de la sclérodémie systémique chez les patients de notre série.**

Lésions cutanéomuqueuses	Fréquence	Pourcentage
Aspect de peau indurée luisante	13	100 %
Phénomène de Raynaud bilatérale	12	92,3 %
Sclérodactylie	11	84,6 %
Sclérose cutanée au niveau du visage	9	69,2 %
Limitation de l'ouverture du visage	9	69,2 %
Doigts boudinés	8	61,5 %
Troubles de la pigmentation	7	53,8 %
Sclérose cutanée limitée	7	53,8 %
Sclérose cutanée diffuse	6	46,2%
Sclérose cutanée des parties proximales des membres	6	46,2 %
Ulcères digitaux	4	30,8 %
Cicatrice pulpaire déprimée	4	30,8 %
Télangiectasie	4	30,8 %
Sclérose cutanée en botte	3	23,1 %
Sclérose cutanée au niveau du tronc	2	15,4 %
Syndrome sec	1	7,7%

**On note que**

- L'aspect de peau indurée luisante est présent chez tous les patients.
- Le tableau ordonné selon la fréquence décroissante permet de visualiser les atteintes d'égales importances ; décrites de très élevées (100 % ; 92,3 % ; 84,6% ) à faible (7,7%).

**Il ressort que**

- 6 patients sont atteints de la forme systémique diffuse, soit 46.2% des cas.
- 7 patients sont porteurs de la forme systémique limitée, soit 53,8 % des cas.

**Exemples d'atteintes cutanées trouvées chez des patients de notre série.**



**Figure 45: Mains sclérodermiques : Ulcérations pulpaire avec destruction des phalanges distales, les doigts sont boudinés, effilés. La peau est pâle mince, lisse et adhérente, impossible à pincer chez une patiente de notre série.**



**Figure 46: Visage sclérodermique : visage figé sans mimique, momifié avec un nez effilé, des lèvres rigides entourées de plis radiés avec limitation de l'ouverture de la bouche et un déchaussement des dents et effacement des rides du front chez une patiente de notre série.**



**Figure 47 : Achromie pigmentaire sur sclérose cutanée en botte chez une patiente de notre série.**

### 3.2.2. L'atteinte osteo-articulaire:

Les manifestations articulaires sont présentes chez 10 patients sur 13 soit 76,9 % des cas.

Ces manifestations se classent comme suit:

**Tableau 12: répartition des manifestations rhumatologiques**

Atteintes articulaires	Nombre de cas	Pourcentage
Arthralgies inflammatoires	10	76,9 %
Raideur Articulaire	6	46,1%
Rétraction tendineuse	3	23,1 %
Calcinose sous cutanée	3	23,1%
Myalgies	2	15,4 %
Arthrite	2	15,4 %

- Tous les patients ayant une atteinte articulaires présentent des d'arthralgies inflammatoires.
- La raideur articulaire présente une fréquence moyennement élevée.
- La rétraction tendineuse et la calcinose sous-cutanée sont passablement fréquentes ; viennent ensuite, avec un plus faible pourcentage et de manière équivalente les myalgies et l'arthrite.

### 3.2.3. Signes digestifs

L'atteinte digestive est présente chez 8 patients, soit une proportion de 61,5 %.

Ces manifestations digestives se classent comme suit:

**Tableau 13: Manifestations digestives chez les patients de notre série**

Signes digestifs	Nombre de cas	Pourcentage
Reflux gastro-œsophagien	6	46,2 %
Dysphagie	5	38,4%
Troubles de transit	2	15,4 %
Incontinence fécale	1	7,7 %

- L'atteinte digestive qui concerne 61,5 % des patients est dominée par le RGO suivi par la dysphagie.
- les troubles de transit, et l'incontinence fécale sont de moindre fréquence.

#### **3.2.4. Signes respiratoires**

Dans notre série, l'atteinte pulmonaire est présente chez 7 patients ; soit 53,8 % des cas.

Les signes sont :

##### **a. Signes fonctionnels de l'atteinte pulmonaire**

Une dyspnée d'effort est retrouvée chez 38,5 % des cas (n=5) ; au stade I chez un patient, stade II chez 2 patients, et stade III chez 2 patients, (selon la classification N.Y.H.A). Une toux est retrouvée chez 38,5 % des cas (n=5)

##### **b. Signes physiques**

L'examen physique fait ressortir : les Râles crépitant chez 46,2 % des cas (n=6).

Le tableau ci-après regroupe et explicite les signes fonctionnels et physiques des atteintes pleuro pulmonaires trouvées dans notre série.

**Tableau 14: les signes fonctionnels et physiques des atteintes pleuro pulmonaires  
trouvées dans notre série**

Signes respiratoires	Fréquence	Pourcentage
Dyspnée, total des cas	5	38,5 %
• Stade I	1	7,7 %
• Stade II	2	15,4 %
• Stade III	2	15,4 %
toux	5	38,5%
Râles crépitants	6	46,2 %

### 3.2.5. Signes cardiaques :

#### Sur le plan clinique :

Les manifestations cliniques de l'atteinte cardiaque (en dehors de la dyspnée d'effort) étaient retrouvées chez 2 patients, soit 15.4% des cas.

On note :

- des palpitations dans (15,4%).
- Une Insuffisance cardiaque droite dans un cas (7,7%).

### 3.2.6. Atteinte rénale

Les anomalies du bilan rénal présentées sont :

- La protéinurie est positive dans 23,1% des cas (n=3), les valeurs sont comprises entre 163 mg/l et 387 mg/l.
- L'urée > 0,4 chez 15,4 % (n=2).
- La créatinine sanguine était normale dans tous les cas.



## 4. Données para cliniques

### 4.1. Paramètres biologiques de la sclérodémie systémique à l'admission

#### 4.1.1. Hémogramme :

Les anomalies hématologiques enregistrées sont :

- L'anémie hypochrome microcytaire dans 30,8 % (n=4), anomalie prédominante ;
- Une bicytopenie dans 7,7 % des cas (n=1) ;
- Une macrocytose dans 7,7 % des cas (n=1).

#### 4.1.2. Bilan inflammatoire

Nous avons observé la présence d'un syndrome inflammatoire chez 53,8 % (n=7) avec :

- L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) d'aspect inflammatoire dans 38,5 % des cas (n=5) accompagnée d'une hypo albuminémie dans 38,5 % (n=5) ;
- Une VS accélérée dans 30,8 % des cas (n=4).
- Elévation de la CRP dans 23,1 % des cas (n=5),

En voici le tableau ordonné :

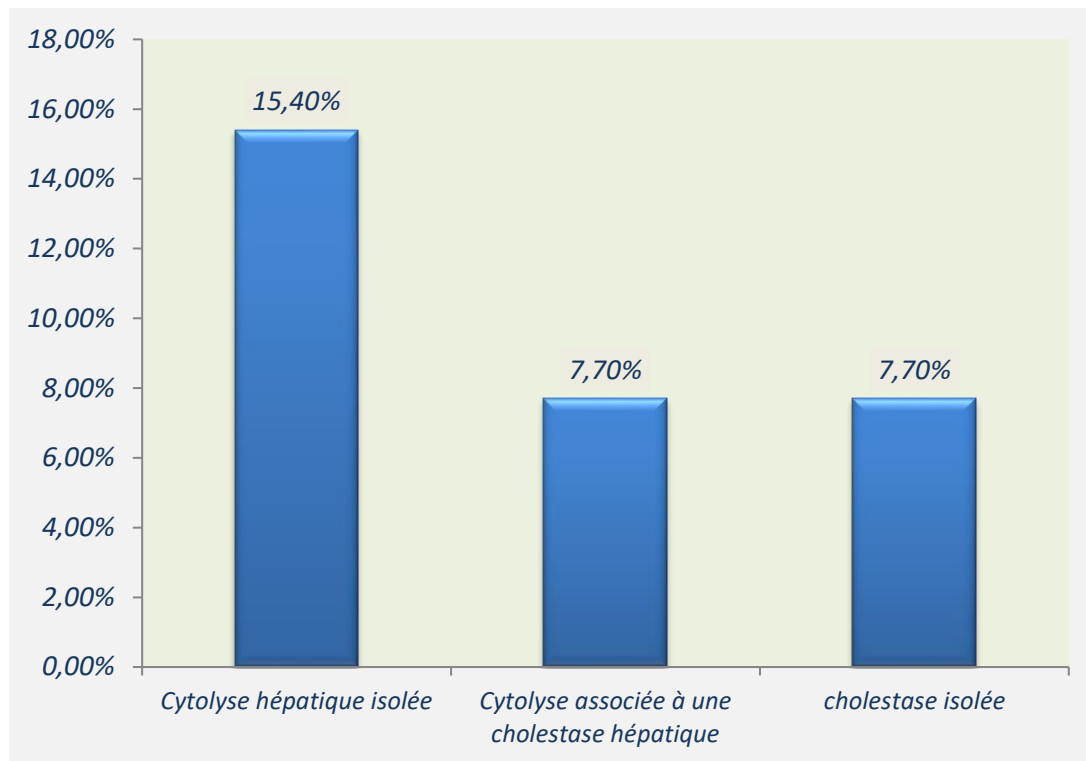
**Tableau 15: Répartition des patients selon la présence de syndrome inflammatoire**

Paramètres biologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome inflammatoire	7	53,8 %
EPP d'aspect inflammatoire	5	38,5 %
Hypoalbuminémie	5	38,5 %
VS accéléré	4	30,8 %
CRP élevée	3	23,1 %

#### 4.1.3. Bilan hépatique:

2 patients ont présenté une cytolyse hépatique isolée (soit 15,4 % des cas) ;  
1 malade présente une cytolyse hépatique associée à une cholestase (soit 7,7 % des cas);  
une cholestase isolée est observée chez 1 malade (soit 7,7 % des cas) ;

Ces résultats sont présentés dans le graphique ci-après :



**Figure 48: perturbations du bilan hépatique chez les patients de notre série.**

Nous retenons que :

- La cytolysé hépatique est la plus fréquente et avec seulement 3 cas.

#### 4.1.4. Bilan immunologique :

La recherche des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte réalisée chez tous nos patients s'est révélée positive chez 10 patients (soit 76,9 % des cas).

Quatre différents aspects d'AAN ont été observés ; ces aspects sont présentés dans le tableau ci-après :

**Tableau 16: Description des aspects d'anticorps antinucléaires chez les patients**

Aspects	Nombre de cas	Pourcentage
Moucheté	6	46,2%
Nucléolaire	1	7,7 %
Centromère	1	7,7%
Homogène	2	15,4 %

On note une nette prépondérance de l'aspect moucheté.

##### 4.1.4.1. Le titre des AAN

Le titre des AAN enregistré chez nos patients varie entre 1/80 et 1/2 560 (voir tableau ci-après).

**Tableau 17: Titre des anticorps antinucléaires trouvés chez les patients de notre série**

Titre	Nombre de cas	Pourcentage
1/80	1	7,7 %
1/100	4	30,8 %
1/200	1	7,7 %
1/320	1	7,7 %
1/500	1	7,7 %
1/640	1	7,7 %
1/2560	1	7,7 %

#### 4.1.4.2. Autres auto-anticorps

Le tableau ci-après rapporte le nombre et la fréquence des autres spécificités auto-anticorps mises en évidence chez les patients de notre série.

**Tableau 18 : Autres auto-anticorps trouvés chez les patients de notre série**

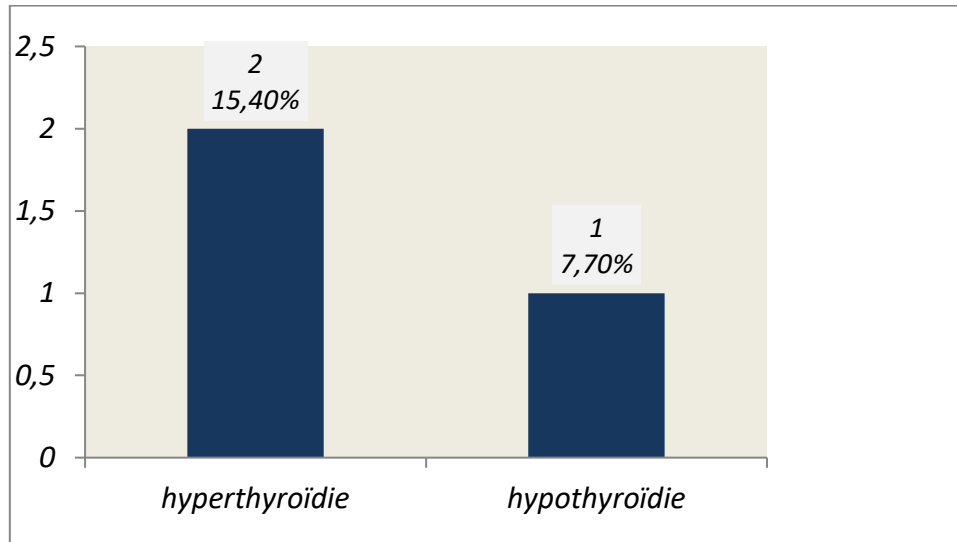
Autres auto-anticorps	N	%
Ac anti sc70	6	46,2 %
Ac anti-centromère	1	7,7%
Facteur rhumatoïde	2	15,4%
Ac anti Ssa	1	7,7 %

Les résultats qui ressortent sont :

- la présence des Ac anti sc70 est prépondérante ; (n=6 ;46,2%)
- le Facteur rhumatoïde est de moindre fréquence ; (n=2 ,15,4%)
- l'anti-centromère et les antiSsa/Ssb présentent sont de moindre importance en termes de fréquences.

#### 4.1.5. Le bilan hormonal thyroïdien et anticorps antithyroïdien :

Le bilan montre une hyperthyroïdie chez 2 malades et une hypothyroïdie chez 1 malade (voir représentation graphique ci-après).



**Figure 49: Résultat du bilan thyroïdien réalisé chez les patients de notre série**

Autre résultat :

- Les anticorps antithyroïdiens réalisés chez 7 malades se sont révélés négatifs.

#### 4.1.6. Sérologie : (Syphilitique, HVC, HVB, VIH)

- Le bilan est normal pour les 13 patients.

#### 4.2. Bilan radiologique

##### 4.2.1. Radiographie standard

- 7 malades soit 53,8 % ont présenté des lésions radiologiques.

Les lésions trouvées sont présentés dans le tableau ci-après.

**Tableau 19: Aspects radiologiques observés à la radiographie thoracique**

Aspects radiologiques	Fréquence	Pourcentage
Syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale	4	30,8 %
Dilatation de l'artère pulmonaire	2	15,4 %
Cardiomégalie	1	7,7 %
Nodules pulmonaires en para cardiaque droite	1	7,7 %
Aspect en faveur d'une fibrose pulmonaire en rayon de miel	1	7,7 %

**Remarque :**

Le syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale est le plus fréquent avec une proportion de 30,8 % ; la dilatation de l'artère pulmonaire arrive en second lieu.



**Figure 50 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale**

#### **4.2.2. TDM thoracique :**

La TDM thoracique a donné comme résultats :

- 7 cas (soit 53,8 % des patients) présentent différentes lésions, observées de façon isolées ou en association.
- 7 cas ont présenté une Pneumopathies interstitielles diffuses soit 53,8% des cas.

Les aspects sont comme suit :

- Aspect en verre dépoli chez 4 cas (soit 30,8 %) ;
- Image en rayon de miel (n=3 ; 23,1 %) ;
- Micronodules chez 2 cas (soit 15,4 %) ;
- épaissement septal chez 3 cas (soit 23,1%)

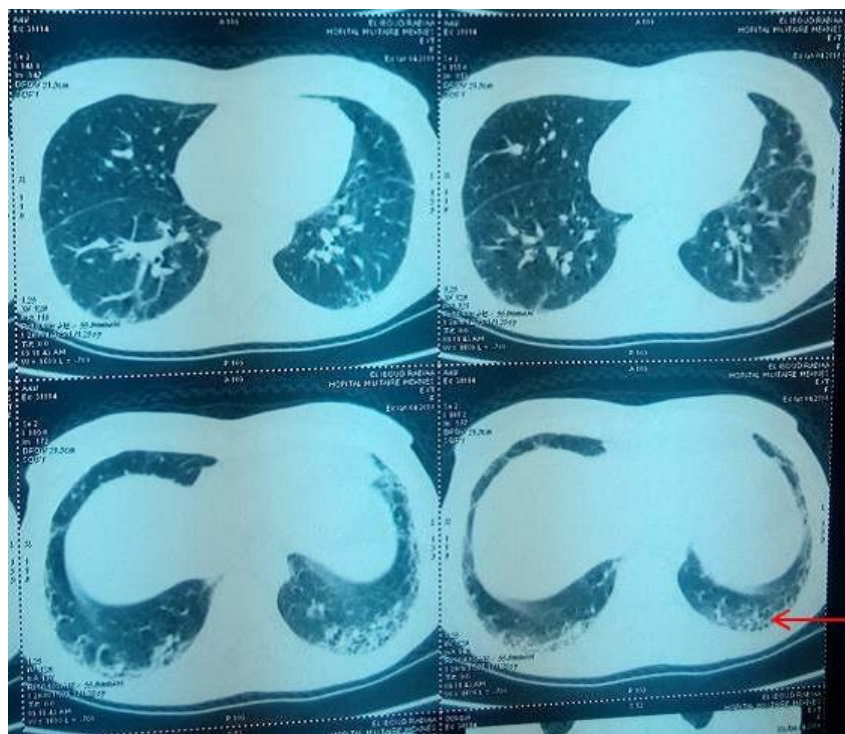
- Dilatation des artères pulmonaires est observée chez 2 cas (soit 15.4%) ;
- Emphysème pulmonaire chez 1 cas (soit 7,7 %) ;
- Cardiomégalie chez 1 cas (soit 7,7%) ;

Les lésions trouvées sont regroupés dans le tableau ci-après.

**Tableau 20:Aspects radiologiques à la TDM thoracique observés chez nos patients**

Aspects radiologiques	Fréquence	Pourcentage
Aspect en verre dépoli	4	30,8
Image en rayon de miel	3	23,1
épaississement septal	3	23,1
Micronodules	2	15,4
Dilatation des artères pulmonaires	2	15,5
Emphysème pulmonaire	1	7,7
cardiomégalie	1	7,7





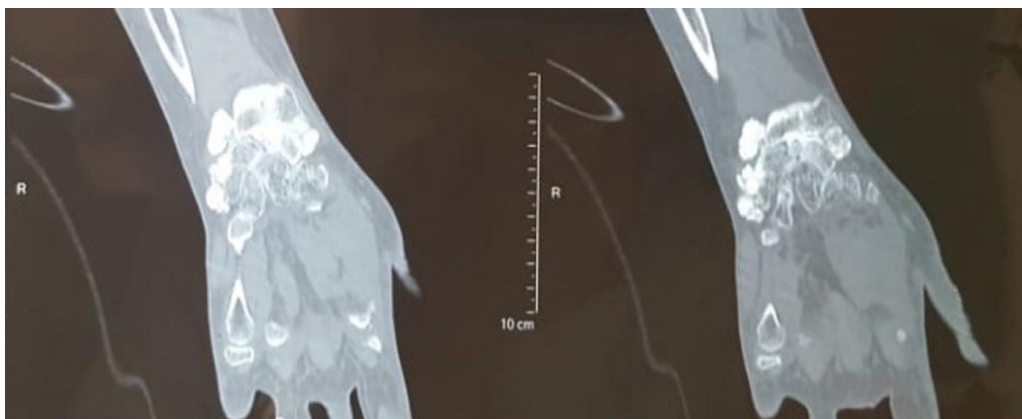
**Figure 51 : TDM thoracique objectivant un épaissement des septas interlobulaire avec des images en rayon de miel basal bilatéral chez une patiente de notre série.**

#### **4.2.3. Radiographie articulaire :**

La répartition des anomalies radiologiques observée chez nos patients est présentée dans le tableau ci-après :

**Tableau 21 : Répartition des anomalies radiologiques de la main.**

Paramètres radiologiques	Fréquence	Pourcentage
Acro-ostéolyse	3	23,1 %
Déminéralisation	3	23,1 %
calcifications sous-cutanées	3	23,1 %
pincement de l'interligne articulaire	3	23,1 %
contracture en flexion	3	23,1 %
érosion	2	15,4

**Figure 52 : aspect de la TDM en faveur d'une chondrocalcinose du poignet**

#### 4.3. Explorations fonctionnelles respiratoires

L'EFR a permis de déceler 5 cas de troubles respiratoires restrictifs (38,5 %).

#### 4.4. L'électrocardiogramme (ECG)

L'ECG a révélé des anomalies chez 4 patients soit 30,8 % des cas.

La répartition des anomalies électro cardiographiques observées est structurée dans le tableau ci-après :

**Tableau 22 : Anomalies électro cardiographiques chez les patients de notre série.**

Anomalies ECG	Nombres de cas	Pourcentage
Troubles de conduction	3	23,1 %
Troubles de rythme	2	15,4 %
Hypertrophie ventriculaire droite	1	7,7 %
Hypertrophie auriculaire gauche	1	7,7 %

Note : Les troubles de conduction notés chez les 3 patients sont a type de :

- Bloc de branche gauche complet 1 cas ;
- Hémi bloc gauche antérieur 1 cas ;
- Bloc auriculo-ventriculaire 1 cas.

Certaines anomalies ont été observées de façon isolée ou associée chez les mêmes patients.

#### 4.5. Echo cœur / Doppler

Cet examen montre des anomalies chez 4 patients soit (30,8 %).

La répartition des anomalies écho cardiographiques observées chez nos patients est présentée dans le tableau ci-après :

**Tableau 23 : Données de l'échocardiographie chez les patients de notre série.**

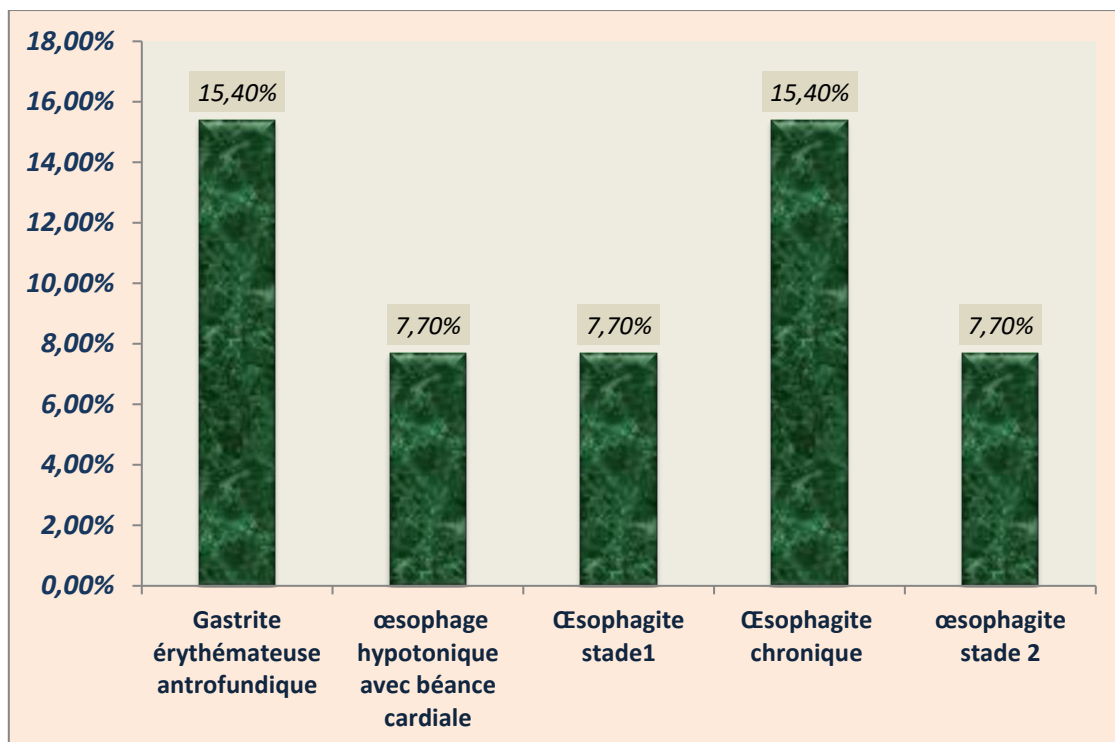
Anomalies trouvées	Nombres de cas	Pourcentage
HTAP	3	23 ,1 %
Diminution de fraction d'éjection	2	15,4 %
Epanchement péricardique	1	7,7 %
VG dilaté hypokinesie antérieur	1	7,7 %
Valvulopathies	1	7,7 %

#### 4.6. La fibroscopie œsogastroduodénale :

Les aspects endoscopiques et histologiques trouvés sont :

- 2 cas de Gastrite érythémateuse antrofundique (soit 15,4 %) ;
- 2 cas d'Œsophagite chronique (soit 15,4 %) ;
- 1 cas d'œsophage hypotonique avec béance cardiale (soit 7,7 %) ;
- 1 cas d'Œsophagite de stade 1 (soit 7,7 %) ;
- 1 cas œsophagite de stade 2 (soit 7,7 %) ;

La répartition des anomalies écho cardiographiques observée chez nos patients est présentée dans la figure ci-après :



**Figure 53: Pourcentage des différents aspects endoscopiques et histologiques trouvés.**

#### 4.7. Électromyogramme

Dans notre série, l'électromyogramme a été réalisé dans 2 cas ; il s'est révélé Normal dans 1 cas.

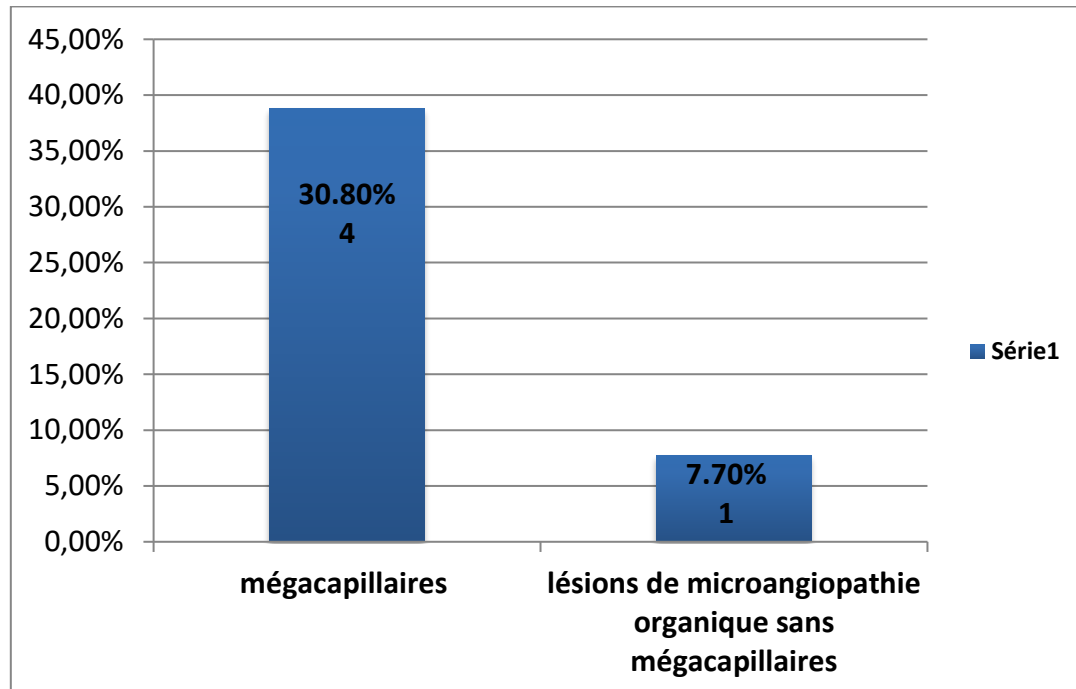
Pathologique dans 1 cas ; en faveur d'une atteinte sensitivo-motrice du nerf radial gauche.

#### 4.8. Capillaroscopie périunguéele

La capillaroscopie s'est révélé est pathologique chez 5 patients (soit 38,5 %).

La principale anomalie trouvée est la présence de mégacapillaires dans une proportion de 30,8 % (n=4), vient ensuite des lésions de microangiopathie organique sans mégacapillaires avec une proportion de 7,7% (n=1 ), enfin la capillaroscopie est normal chez 1 malade.

Les résultats de la capillaroscopie sont présentés dans la figure ci-après :



**Figure 54: Résultats de la capillaroscopie chez les patients de notre série**

#### **4.9. Bilan histopathologique**

##### **4.9.1. Biopsie cutanée**

Réalisée chez deux malades ; la biopsie cutanée a été en faveur de la sclérodémie comme suit :

- Dans 1 cas ; le faciès macroscopique est le siège d'une fibrose collagénique dense peu cellulaire engainant les rares structures annexielles en faveur d'une sclérodémie.
- Dans 1 cas; La biopsie de la peau a objectivé un infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées de localisation péri-vasculaire, associé à une augmentation du nombre et de l'épaisseur des fibres de collagène.

##### **4.9.2. Biopsie musculaire**

Elle a été réalisée chez un seul malade et a montré :

- Une atrophie musculaire non systématisée associée à des infiltrats inflammatoires interstitiaux pouvant s'inscrire dans le cadre d'une dermatomyosite (indiquant un syndrome de chevauchement).

#### **4.10. Sclérodémie systémique et maladies auto-immunes**

##### **Sclérodémie systémique et syndrome de chevauchement.**

Parmi les cas de syndrome de chevauchement révélés dans notre série, 1 cas (7,7%) avait un tableau de ScS associée au syndrome de Gougerot Sjögren, 1 cas (7,7%) avait une dermatomyosite.

La dermatomyosite est retenue sur les critères suivants :

1. Clinique : Le patient présentait un syndrome myogène ;
2. Biologique : Les enzymes musculaires ont été très augmentées ;
3. Histologique : La biopsie musculaire était en faveur d'une dermatomyosite.

## **5. Prise en charge thérapeutique**

### **5.1. Bilan pré thérapeutique**

- Le bilan infectieux a révélé 2 cas d'infections urinaires, ces 2 cas ont été traités.
- Les sérologies, ainsi que le reste du bilan se sont avérées normaux.

### **5.2. Traitements administrés**

#### **5.2.1. Traitement Médical :**

Les propositions thérapeutiques sont guidées par le pronostic et l'étendue de la maladie.

Dans notre série :

- 6 patients (sur 13) ; soit 46,2 % du total ont reçu de la COLCHICINE.
- 4 patients (sur 13) ; soit 38,5 % du total ont reçu du METHOTREXATE dans le cadre de l'atteinte articulaire et de la sclérose cutanée.

Par ailleurs :

- 5 patients sur 13 (soit 38,5 % du total) ont reçu une corticothérapie générale à la posologie de 5–10 mg/ j (faible dose) afin de prévenir la survenue de la crise rénale sclérodermique.
- 1 seul patient a eu une posologie de 50mg dans le cadre d'une myosite inflammatoire.
- Des Inhibiteurs calciques ont été prescrits chez 7 patients ; soit 53,8 % cas.
- Le Naftidrofuryl a été prescrit dans le cadre des troubles trophiques graves, notamment la nécrose pulpaire et l'HTAP chez 3 patients ; soit 23,1 % des cas.
- l'aspirine a été prescrite dans le cadre d'HTAP chez 3 patients ; soit 23,1 %

des cas.

- L'inhibiteur de l'enzyme de conversion chez 4 patients, soit 30,8% des cas
- SILDENAFIL a été prescrit dans le cadre de l'HTAP chez 3 patients ; soit 23,1 % des cas.
- Les inhibiteurs de la pompe à proton ont été prescrits dans le cadre du reflux gastro-œsophagien à raison de 20 à 40 mg/j chez 7 patients soit 53,8 % des cas.
- Le cyclophosphamide (ENDOXAN) a été utilisé chez 7 patients (53,8 %) dans le cadre d'une atteinte pulmonaire ; relayé ensuite par l'azathioprine chez 4 malades soit 30,8 % des cas, ce dernier a été arrêté après 3 mois chez une malade pour des raisons économiques.
- L'iloméidine est utilisée dans 15,4% des cas dans le cadre du phénomène de Raynaud sévère.

### **5.2.2. Traitement chirurgical :**

Une patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale d'une masse calcique extra-articulaire avec libération du nerf radial au niveau du poignet gauche.

Les traitements utilisés sont explicites dans le tableau ci-après.



**Tableau 24 Traitement de la sclérodémie systémique.**

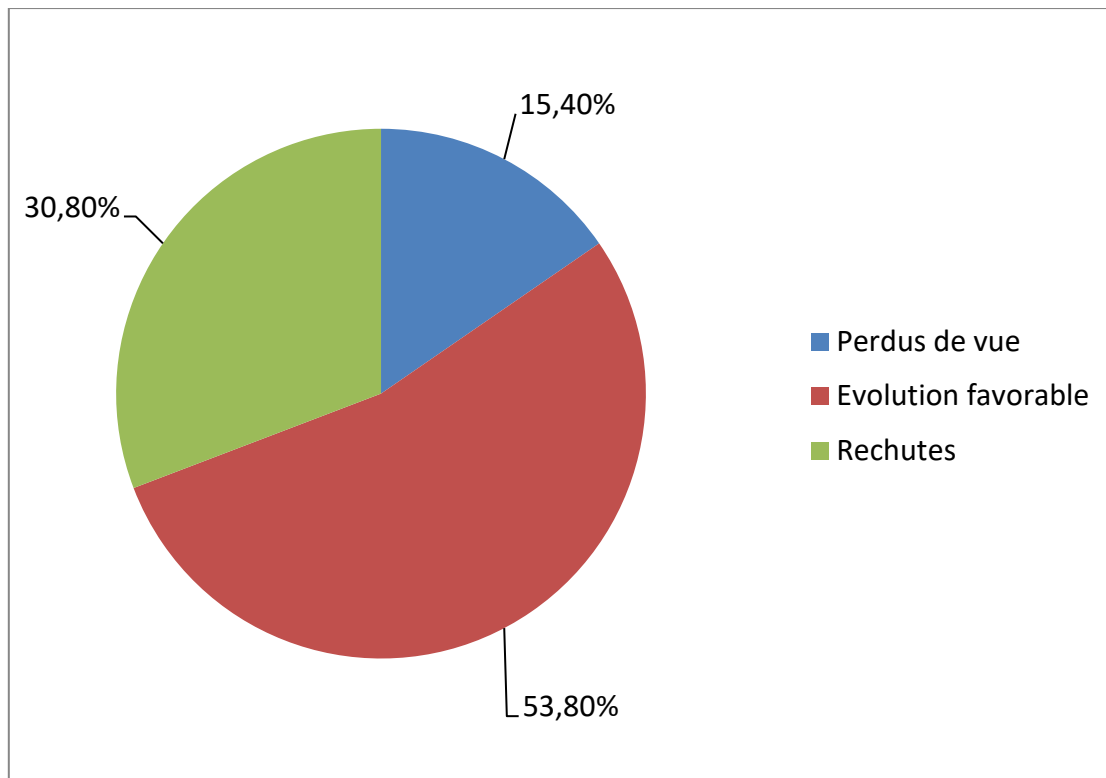
Paramètres thérapeutiques	Nombres de cas	Pourcentage
Cyclophosphamide	7	53,8 %
Inhibiteur de la pompe à protons	7	53,8 %
Inhibiteur calcique	7	53,8 %
COLCHICINE	6	46,2 %
Corticothérapie	5	38,5 %
METHOTREXATE	5	38,5%
azathioprine	4	30,8 %
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	4	30,8 %
Naftidrofuryl	3	23,1 %
ASPIRINE	3	23,1 %
SILDENAFIL	3	23,1 %
ilomedine	2	15,4%

### **5.2.3. Autres traitements**

- Bactrim : utilisé en prévention de la pneumocystose.
- TARDYFERON : utilisé dans 2 cas (15,4 %) pour le traitement de l'anémie ferriprive.
- LEVOTHYROX : utilisé pour traiter l'hypothyroïdie dans un 1 seul cas (7,7 %).
- Les antalgiques et les AINS : utilisés dans le traitement des arthralgies inflammatoires dans 2 cas (15,4 %).
- CALCIFIX : utilisé dans le traitement d'hypocalcémie dans 1 cas (7,7 %).
- NOPROSE : utilisé chez 1 malade pour le traitement de l'ostéoporose (7,7 %).
- Traitement par les diurétiques de l'anse dans un cas d'insuffisance cardiaque droite patient (7,7 %).
- Traitement antiangineux dans 1 cas (7,7 %).
- les antiarythmiques : utilisés dans 2 cas.
- les AVK : utilisés dans 2 cas.

## 6. Evolution

La figure ci-après montre la répartition des 13 patients selon leur évolution :



**Figure 55: Répartition des patients selon leur évolution.**

Ainsi, sur les 13 patients, il y a eu :

- 2 perdus de vue, (15,4 % des cas)
- 7 cas d'évolution favorable, (53,8 % des cas)
- 4 cas de rechutes (aggravations des lésions), soit 30,8 % des cas

Les symptômes associés aux rechutes et leur traitement ont été :

- 1 cas d'acrosyndrome sévère (7,7 %) ; la patiente a bénéficié d'un traitement par le BOSENTAN.
- 1 cas de nécrose du pouce de la main droite (7,7 %) ; la patiente a bénéficié d'une perfusion d'ILOMEDINE et un traitement anti-infectieux et cicatrisant.
- 1 cas de nécrose digitale dans, le traitement instauré pour ce dernier a été

le BOSENTAN.

- une patiente (7,7 %) a eu une aggravation engageant une dysphagie sur grossesse. Cette patiente présentait déjà plusieurs atteintes : cutanée, cardiaque, pulmonaire, rénale et digestive.

La patiente a alors été mise sous : corticothérapie inhalée, inhibiteur calcique, IPP, IEC, NAFTIDROFURYL, PIASCLEDINE.

Ensuite elle a été adressée chez le gynécologue pour suivi.

# DISCUSSION

## IV. DISCUSSION

Aucune difficulté majeure n'a été rencontrée lors de l'exploitation des données. Notre étude a généré un grand nombre de données et nous nous attachons ici à en discuter les plus pertinentes.

### 1. Profil épidémiologique des patients

#### 1.1. Fréquence et prévalence

À l'échelle mondiale, la prévalence de la ScS est de l'ordre de 200 cas par million [674]. Cependant, cette prévalence varie d'un pays à un autre (58,3 / million en France [675], 242 / million au Etats-Unis [676] et elle l'est moins au Japon avec un score de 38 cas/millions [677].

Au Maroc, la prévalence de la sclérodémie systémique à l'échelle nationale n'a pas été encore déterminée ; et c'est également le cas pour le pays d'Afrique.

Ceci étant, dans les séries de la littérature, la prévalence de la ScS est le plus souvent présentée selon ses deux formes connues : la sclérodémie cutanée limitée (ScSL) et la sclérodémie cutanée diffuse (ScSD).

Dans notre série, 7 patients sur 13 (53,8%) sont atteints de la ScSL contre 6 patients (46,2%) atteints de la ScSD. Nous avons donc une légère prédominance de la ScSL.

Un calcul du rapport ScSL / ScSD donne des ratios variables selon les séries. Meier, et al. [687] rapportent un ratio moyen de 1.58 relativement à 158 pays. Au Maroc, un ratio de 1.27 est rapporté par Lamzef et al [685] dans une série portant sur 100 malades. Rosa, et al. [686] rapportent un ratio de 4.3.

Ces ratios, supérieurs à l'unité, confirment une prédominance de la forme limitée de la ScS mais l'éventail de ces ratios qui va de 1.27 à 4.3 indique, lui, une grande disparité des résultats.

Dans notre série, ce ratio est de 1,16, ce confirme cette prédominance, même légère, de la ScSL sur la ScSD.

Signalons, toute fois, que des rapports inférieurs à l'unité sont rapportés à l'occasion. Ainsi, dans le contexte du CHU Mohammed VI, les prévalences rapportées sont de 32.1% pour la ScSL contre 67.8% pour la ScSD [679], ce qui donne un ratio de 0.47. L'auteur explique ce résultat contradictoire par le biais inhérent à la nature des patients admis au CHU. Selon lui, les patients qui sont dirigés vers le CHU sont ceux qui présentent des manifestations graves, donc ceux atteints de la ScSD.

**Tableau 25 :Fréquence des formes cliniques de la sclérodémie systémique selon les séries**

Publications	Pays	Forme limitée	Forme diffuse	Ratios
Mayes, et al. 2003 [673]	USA	66.2%	34.9%	<b>1.89</b>
Rosa, et al. 2011 [686]	Argentine	81%	19%	<b>4.3</b>
Le Guern, et al. 2004 [675]	France	77.9%	22.1%	<b>3.52</b>
Hoffmann-Vold, et al. 2012 [664]	Norvège	81%	19%	<b>4.26</b>
Meier, et al., 2012[687]	158 pays	58.5%	37.1%	<b>1.58</b>
N. Benmostefa , et al .2018 [668]	Algérie	59%	41%	<b>1.43</b>
Lamzef, et al., 2012 [685]	Maroc	56%	44%	<b>1.27</b>
Bouissar, et al., 2015 [96]	Maroc	70.4%	29.6%	<b>2.37</b>
Ikhelk, et S. Amal 2011[679]	Maroc	32.1%	67.8%	<b>0.47</b>
Notre série	Maroc	53.8%	46.2%	<b>1.16</b>

## 1.2. Sexe

Dans notre série, la ScS est nettement prédominante chez les femmes, le Sex-ratio étant de 5,5. Dans la littérature, les sex-ratios (femme/homme) rapportés sont toujours supérieures à l'unité. Dans le tableau comparatif ci-après ces ratios vont de 3.8 à 8.6.



**Tableau 26 : Comparaison du sex-ratio de la sclérodémie systémique selon les séries**

Publications	Pays	Sexe-ratio
Hoffmann-Vold, et al. 2012 [664]	Norvège	3,8
Y. Cherif ,et al .2014 [666]	Tunisie	8,6
H.Artaguine , et Al .2016 [667]	Maroc	4,2
N. Benmostefa , et Al .2018 [668]	Algérie	4,8
<b>Notre série</b>	<b>Maroc</b>	<b>5,5</b>

Dans la littérature, deux hypothèses s'appuyant sur des spécificités exclusivement féminines sont mises en avant pour rendre compte de cette prédominance féminine dans les cas de la sclérodémie systémique.

La première hypothèse évoque le phénomène de modulation des réponses immunitaires par les œstrogènes qui agissent, entre autres, sur la maturation des cellules B et l'augmentation de la production des anticorps [669].

La deuxième hypothèse attribue un double rôle à la grossesse. D'abord, par son influence hormonale activant les mécanismes suggérés par l'hypothèse précédente. Ensuite, par la persistance de cellules fœtales dans la circulation maternelle, ce phénomène appelé microchimérisme fœtal est retenu dans la pathogénie des maladies auto-immunes [670].

## **2. Âge**

Dans notre série, la sclérodémie systémique est diagnostiquée à un âge moyen d'environ 52 ans avec un intervalle de confiance de 14,84 ans autour de la moyenne, les extrêmes sont de 26 ans et 77 ans.

Selon les données de la littérature [671, 672, 667, 664] la sclérodémie apparaît entre 30 et 50 ans, avec un début plus précoce chez les femmes et les sujets de race noire [673]. Nos résultats sont donc en accord avec les données de la littérature.

Signalons aussi que l'atteinte pédiatrique (la sclérodémie systémique juvénile) est possible mais exceptionnelle [678].

## **3. Délai moyen de diagnostic**

Dans notre série, le délai moyen enregistré avant l'établissement du diagnostic est de 5,96 ans  $\pm$  4,5 ans, (extrêmes 6 mois - 10 ans). Ce résultat est en accord avec le fait que l'évolution de la sclérodémie systémique, tel que rapporté dans la littérature, est très lente [668, 679, 711,]. Par ailleurs, un délai de 10.4 ans séparant la date du phénomène de Raynaud et le diagnostic de la collagénose est rapporté [739].

## **4. Manifestations cutanéomuqueuses et vasculaires**

### **4.1. La Sclérose cutanée**

La sclérose cutanée associée à la sclérodémie atteint tous les patients. De plus, elle est polymorphe [684, 685].

Ainsi, la peau indurée et luisante caractéristique de la sclérodémie est présente chez tous nos patients.

En outre, nous avons observé de la sclérose cutanée au niveau du visage avec une incidence de 69,2 %, de la sclérose cutanée des parties proximales des

membres avec une incidence de 38,5 %, de la sclérose cutanée au niveau du tronc avec une incidence de 30,8 % et de la sclérose cutanée en botte avec une incidence de 23,1 %.

#### **4.2. Le syndrome de Raynaud**

Ce syndrome qui compte parmi les manifestations inaugurales de la sclérodémie [88, 680].

Se trouve à être très présent, et ce, dans 80 à 95 % des cas de ScS [89, 90, 688].

Dans notre série, le syndrome de Raynaud associée aux manifestations vasculaires constitue, avec un score de 76,9 %, la circonstance de découverte prépondérante de la maladie. En outre, 92,3 % des patients manifestent ce syndrome. Sur ces deux points, nos résultats sont donc en accord avec la littérature.

Toutefois, étant un acrosyndrome paroxystique qui se manifeste au froid, il serait juste de signaler que le phénomène de Raynaud peut présenter une incidence faible, voire nulle, dans certaines régions du monde où le climat est chaud à longueur d'année [680, 681, 682, 683].

#### **4.3. L'ulcération digitale**

Les ulcérations digitales sont une complication fréquente de la sclérodémie systémique. Les douleurs ressenties sont intenses, surtout en cas d'atteinte des index [105]. Les complications infectieuses et les récives entament la qualité de vie des malades.

Dans une étude menée à Paris sur des patients de différentes origines ethniques, Binan, et al. [680] rapportent une incidence de 37,3% de cas d'ulcérations digitales. D'autres études menées en Inde et en Tunisie donnent des valeurs respectivement de 35% et 46% [681, 88]

38,5 % de nos patients sont atteints d'ulcérations digitales. Ainsi, nos résultats concordent avec les données de la littérature.

#### **4.4. La sclérodactylie**

Dans une étude de Artaguine et al en 2016 [667], la sclérodactylie est retrouvée dans 83% des des cas. Un score de 86,6% est enregistré par Bouissar et al[96].

Notre série, en accord avec la littérature, a objectivé une incidence de 84,6%.

#### **4.5. Télangiectasie**

30,8 % de nos patients présentent des télangiectasies.

Dans des séries marocaines, des incidences de 39.2% et 30,13% sont rapportés respectivement par Ikhlek, et al. [679] et Artaguine, et al. 2016 [667]. Ces scores sont comparables à celui enregistré dans notre série.

A contrario, des scores bien plus élevés sont rapportés dans des recherches spécifiques.

Une incidence de 86 % est rapportée par Hurabielle et al. [114] dans une étude menée sur 87 patients. De fait, l'objectif de cette étude était d'établir une relation entre le nombre et la taille des télangiectasies et l'étendue des lésions microvasculaires évaluées par vidéocapillaroscopie à ongles.

Dans une autre étude menée par Jouvray M, et al incluant 106 patients atteints de ScS, 98 patients présentaient, au moins, une télangiectasie (quelle que soit la taille), soit un score calculé de 92.5 % [740]. Ici aussi, l'objectif de l'étude était de montrer que le nombre total de télangiectasies évalué sur l'ensemble du corps est un marqueur vasculaire associé à la présence d'une HTAP.

Dans ces deux études où l'on cherche à établir une relation entre télangiectasies et vasculopathies on s'attache à comptabiliser toutes les

télangiectasies, même petites et disparates. C'est probablement ce qui explique les scores élevés de télangiectasies dans ces séries là. Cette façon de faire est différente de la pratique usuelle dans le cadre de la prise en charge des malades.

#### **4.6. Troubles pigmentaires**

En 2017, une cohorte constituée de 203 patients au CHU de Bordeaux a objectivé des troubles pigmentaires chez 36,8% des patients atteints de ScS [741]. Dans des séries africaines la fréquence de ces troubles atteint les 85,5% [95, 96, 97].

Notre série a objectivé une incidence de 53,8 % de troubles pigmentaires, incidence qui tient un rang médian entre la cohorte de bordeaux et les séries africaines.

Signalons aussi que la série de Bordeaux [741] rapporte plusieurs associations statistiquement significatives entre les troubles pigmentaires et d'autres atteintes d'organes. Parmi les plus pertinentes, l'association d'un score de Rodnan plus élevé à la ScS cutanée diffuse. L'hyperpigmentation diffuse et l'hypopigmentation étaient associées à l'atteinte vasculaire et en particulier aux ulcères digitaux.

Ces associations de nature statistiques, signalées ici à titre informatif, pourraient faire l'objet de recherches plus spécifiques pour déterminer les mécanismes qui les sous-tendent.

**Tableau 27 Fréquence des manifestations cutanéomuqueuses au cours de la sclérodémie systémique selon les séries**

Type d'atteinte	Notre étude	Séries	Auteurs
Sclérose cutanée	100%	94% [684] 98% [685] 100% [679]	D.Rossa, et al. 2001 Lamzef, et al.2012 Ikhlek , 2011
Le syndrome de Raynaud	92,3%	80 à 95 % [89, 90, 688]	M. Bennaser,et al.2017 Pope JE,et al.2007 Zinoun M ,et al.2014
L'ulcération digitale	38,5%	37,3% [680] 27,77% [95] 35-58,6% [681]	Binan, et al. 2018 Bennaser, et al. 2016 Sharma, et al. 2006
Télangiectasie	30,8%	39.2% [679] 30,13% [667] 86% [114]	Ikhlek , 2011 Artaguine, et al. 2016 Hurabielle, et al. 2016
sclérodactylie	84,6 %	83,56% [667] 86,6% [96]	Artaguine, et al. 2016 W. Bouissar, et al. 2015
Troubles de pigmentations	53,8%	62,96 % [95] 50% [96] 85,5 % [97]	Bennaser , et al. 2016 W. Bouissar, et al. 2015 A.Diop , et al. 2014

## 5. La capillaroscopie unguéale

Les lésions microvasculaires sont une caractéristique prédominante de la sclérose systémique (ScS) et semblent jouer un rôle pathogénétique central, c'est pourquoi la capillaroscopie unguéale est recommandée dans le cadre du dépistage et du suivi de l'évolution de la maladie [580].

Dans une étude menée par Jaziri et al [577] incluant 54 patients atteints de ScS et suivis au en Tunisie durant une période de 29 ans, la capillaroscopie étant pratiquée chez tous les patients, rapportent que 51,85 % des patients présentaient des mégacapillaires et des lésions de microangiopathie non spécifique étaient objectivées dans 16,67 % des cas.

Dans notre étude, la capillaroscopie unguéale s'est révélée pathologique chez 38,5 % des cas avec une prédominance de l'aspect mégacapillaire avec 30,8% des cas et une incidence moindre de l'aspect de lésions de microangiopathie organique sans mégacapillaires avec 7,7% des cas.

Ainsi, cette prévalence plus élevée de l'aspect mégacapillaire comparativement à l'aspect de lésions de microangiopathie sans mégacapillaires est corroborée par les données de la littérature.

Dans leur étude, Jaziri et al. [577] ont démontré diverses corrélations significatives. Parmi celles-ci, les lésions de micro angiopathie organique spécifique sont fortement corrélées à une forme cutanée diffuse ( $p = 0,001$ ). Le stade tardif était significativement associé à une forme cutanée diffuse, aux ulcérations digitales, à la crise rénale, ce qui justifie, selon eux, une surveillance rapprochée afin de prévenir les atteintes viscérales sévères.

Signalons, pour finir, que la capillaroscopie unguéale a présenté un intérêt spécifique chez certains chercheurs. Ainsi, en 2004, avec une cohorte de 241 patients, Cutolo et al [578] ont cherché à classer la micro angiopathie sclérodermique en trois modèles (précoce, actif et tardif) par la vidéocapillaroscopie des ongles (NVC). Leur but était de faire de la NVC un outil capable de confirmer chez les patients atteints de sclérodémie la présence de trois profils de lésions microvasculaires et de détecter les relations possibles entre ces profils et des auto-anticorps spécifiques ainsi que des sous-ensembles d'implication cutanée.

## **6. L'atteinte ostéo-articulaire:**

L'atteinte articulaire est fréquente chez les malades atteints de sclérodémie systémique. Cette atteinte entame la qualité de vie des malades de façon significative.

Dans la littérature, différents aspects de l'atteinte articulaire ont été décrits, allant de l'arthralgie à l'atteinte de la gaine tendineuse en passant par l'arthrite et la contracture articulaire.

De récentes études examinant les aspects cliniques et radiographiques de la ScS ont permis d'estimer la fréquence de l'atteinte articulaire aussi bien au moment de la découverte qu'en cours de l'évolution de la maladie.

Ainsi, sur le plan inaugural, Baron et al [710] rapportent une présence de l'atteinte articulaire au moment de la découverte de la maladie chez 20% des cas. Dans une série tunisienne l'atteinte articulaire a été inaugurale dans 12,96 % des cas [445].

Dans notre étude l'atteinte articulaire a constitué 7,7 % des circonstances de découvertes de la maladie.

Signalons toutefois que le caractère inaugural de l'atteinte articulaire est rapporté avec des incidences très variables allant de 12% à 65% [447] ; l'atteinte articulaire en tant que signe inaugural de la ScS n'étant pas définie avec rigueur.

En cours d'évolution, l'incidence globale des atteintes articulaires est plus élevée. Une étude menée sur 28 cas au CHU Mohammed VI rapporte une incidence de 60% [679]. Deux études menées en Tunisie, l'une sur 142 patients [711] et l'autre sur 54 patients [445] rapportent des incidences de 79 % et de 96,3% respectivement. Des incidences allant de 46 à 97 % sont rapportés par Baron et al [710].

Dans notre série, 76,9 % des patients ont développé une symptomatologie articulaire au cours de leur maladie, ce qui concorde avec les données de la littérature.



## **6.1. L'atteinte ostéo-articulaire sur le plan clinique**

Selon une étude canadienne réalisée en 2011 incluant 464 patients [712], les arthralgies et la raideur articulaire constituent 2 des 4 signes les plus handicapants au cours de la ScS. Les arthralgies sont rapportées dans 96 % des cas [445] touchant essentiellement les articulations métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales, les poignets et les chevilles.

La survenue de la raideur articulaire est généralement progressive, bien que des formes précoces aient été rapportées. Dans la série de M. Dubos [689] la raideur représente 44% des atteintes articulaires. Les atteintes ténosynoviales peuvent y être associées, également.

Dans la cohorte EUSTAR incluant 1301 patients, les atteintes synoviales (les synovites) sont présentes dans 18% des cas, les atteintes tendineuses sont présentes dans 13% des cas. Ces marqueurs cliniques sont considérés comme des facteurs prédictifs de la progression de la maladie chez les patients atteints de sclérodermie systémique précoce [461].

Les arthrites authentiques sont moins fréquentes. Leur présence, surtout les formes érosives, doit faire suspecter un syndrome de chevauchement [91].

En accord avec la littérature, les incidences estimées à partir de notre série sont : 76,9 % pour l'arthralgie inflammatoire, 46,1% pour la raideur articulaire, 15,4 % pour l'arthrite et 23,1 % pour la rétraction tendineuse.

### **6.1.1. La calcinose sous cutanée**

Chez nos patients, la calcinose sous cutanée prédomine aux doigts, aux poignets et aux jambes. Une calcinose pseudo-tumorale des poignets a été rapportée dans une publication récente par S. Driouach et al [742].

De façon générale, la calcinose sous cutanée se manifeste sous forme de nodules ou de masses laissant apparaître parfois un rejet crayeux dû aux sels de

calcium qui se déposent dans les tissus sous-cutanés. Ces manifestations qui sont une conséquence de l'ischémie locale sont quasi invalidantes du fait des douleurs ressenties et de l'handicap fonctionnel généré.

Dans notre série, 23,1 % des patients présentent de la calcinose sous cutanée. Une incidence de 40% est observée chez des patients atteints de ScS limitée de longue durée [690]. D'autres études rapportent des incidences plus faibles soient 3,8%, 11% et 23% respectivement [96, 680, 689].

Finalement, le score de 23,1 % de notre série, à l'instar du 23% rapporté par M.Dubos [689] tient un rang médian par rapport aux extrêmes exposés ici et qui vont de 3,8 à 40%.

**Tableau 28 :Fréquence des manifestations ostéoarticulaires au cours de la sclérodémie systémique selon les séries**

Atteintes articulaires	Notre série	Ben Abdelghani (n=54) 2015 [445]	H. joual (n=52) 2018 [694]	M.Dubos Limogué (n=75) 2015[689]
Arthralgies inflammatoires	76,9 %	96 ,3%	82,7%	51%
Raideur articulaire	46,1%	ND	21,2%	44%
Arthrite	15,4 %	12,96 %	ND	Nd
Rétraction tendineuse	23,1 %	23%	17,3%	27%
Calcinose sous cutanée	23,1%	20,4%	12%	23%

## 6.2. Manifestations musculaires

Les patients atteints de sclérodémie systémique peuvent présenter une atteinte musculaire inflammatoire de type polymyosite avec myolyse biologique et une anomalie à l'électromyogramme (EMG).Le risque principal de l'atteinte musculaire est l'atteinte cardiaque, d'où l'intérêt de la réalisation d'un d'ECG et de

dosage de la troponine à la recherche d'une atteinte myocardique associée même en absence de signes évocateurs.

Une biopsie réalisée sur un patient a été en faveur d'une myosite inflammatoire dans le cadre du syndrome de chevauchement. H. Joulal, [694] trouve que les atteintes musculaires sont fréquentes dans le syndrome de chevauchement.

Dans notre étude, 15,4% des cas ont présenté des myalgies et 7.1% ont des enzymes musculaires élevées avec anomalie à l'EMG. Le ci-après montre que nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature.

**Tableau 29 :Fréquence des manifestations musculaires au cours de la sclérodémie systémique selon les séries.**

Manifestations	Notre série	Autres séries
Myalgies	15,4%	21,2 % [694] ; 21,4% [679]
Elévation des Enzymes musculaires	7,7%	7,1 % [679] ; 33,3% [694]
Syndrome myogène en EMG	7,7%	7.1 % [679] ; 14% [694]

## **7. Atteintes digestives**

L'évolution de la ScS est généralement émaillée de complications viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'atteinte digestive est une manifestation fréquente de la sclérodémie systémique. Elle est observée chez 75 à 90%des patients porteurs de formes limitées et diffuses de la maladie [120, 129] et elle est révélatrice de la maladie dans 7% des cas [120].

Dans notre étude, l'atteinte digestive touche 61,5 % des patients.

Les atteintes digestives intéressent tous les étages du tube digestif, ces atteintes se manifestent par des troubles multiples. Dans notre étude, les examens

cliniques ont objectivé 4 signes digestifs : le reflux gastro-œsophagien (RGO) est prépondérant avec une incidence de 46,2 % ; viennent ensuite la dysphagie et les troubles de transit avec des incidences respectives de 38,4 % et 15,4 % et enfin l'incontinence fécale avec un score de 7,7 %.

Dans la population générale les symptômes du RGO est estimée entre 11% et 38% [715]. Par contre, chez les patients sclérodermiques, la littérature rapporte des incidences de 50 à 80 % [118], 73% [679], 83% [122].

Dans notre série, l'incidence du RGO est de 46,2 % (incidence plus faible que celles rapportées dans la littérature). Cette incidence relativement faible peut s'expliquer par la prise en charge thérapeutique précoce des malades par les IPP.

Notons d'abord que les scores du RGO présentent un large éventail, 50 à 83 %. À notre avis, ce large éventail des incidences du RGO peut s'expliquer, entre autre, par la différence de prise en charge thérapeutique des malades par les IPP. En effet, un traitement aux IPP peut infléchir voir annuler les reflux.

Ainsi, une étude menée sur 133 patients atteints de ScS et traités par inhibiteurs de la pompe à protons dès le diagnostic de la maladie rapporte une incidence seulement de 32 % du RGO [174]. Les incidences de RGO sans spécification de traitement précoce sont plus élevées et atteignent les 83% [122].

Dans le même sens, une prévalence de 7% d'endobrachyœsophage (EBO) chez des patients traités précocement aux IPP alors que l'OBE se retrouve chez plus de 11% des patients ayant une symptomatologie de reflux [174].

Ce résultat confirme l'effet bénéfique du traitement précoce par les IPP sur les atteintes de l'œsophage.

Après le RGO, c'est la dysphagie avec un score de 38,4 % qui constitue le deuxième signe en importance. Dans la littérature des incidences de 23% et 63,3% ont été rapportés [679] [125].

Les incidences des autres atteintes sont consignées dans le tableau comparatif ci-après. Ces incidences sont en accord plus ou moins serré avec les données de la littérature.

**Tableau 30: Résumé comparatif des manifestations digestives au cours de la ScS.**

Signes digestifs	Notre étude	Autres études
Reflux gastro-œsophagien	46,2 %	83% [122], 73% [679] 32 % avec IPP précoce [174]
Dysphagie	38,4%	23% [679], 59.26% [129], 63.3% [125]
Troubles de transit	15,4 %	9.3% [680], 11.7% [125], 42% [122]
Incontinence fécale	7,7%	6.7% [680], 33 % [122]

## **8. Les aspects endoscopiques et histologiques**

La fibroscopie œsogastroduodénale a objectivé 15,4 % de gastrite érythémateuse antrofundique, 15,4 % d'œsophagite chronique, 7,7 % d'œsophagite de stade 1, 7,7 % d'œsophagite de stade 2 et 7,7 % d'œsophage hypotonique avec béance cardiale.

Dans une série tunisienne, les auteurs ont trouvé une sténose peptique dans 7,4 % des cas, une ulcération œsophagienne dans 1,9% des cas et un endobrachyœsophage dans 3% des cas [129].

Certaines études ont démontré une augmentation du risque de métaplasie de l'œsophage, donc, théoriquement de cancer de l'œsophage chez les patients ayant une sclérodémie systémique liée à un reflux gastro-œsophagien chronique [155].

Dans notre série, les patients n'ont présenté aucune complication œsophagienne du type ulcération, sténose ou dégénérescence.

Nous remarquons que dans la littérature, comme dans notre étude, les explorations digestives ne sont pas faites de façon systématique, pourtant une telle pratique serait recommandable puisque des troubles moteurs de l'œsophage (TMO) peuvent induire une pneumopathie interstitielle diffuse sévère [716].

**Tableau 31: Les aspects endoscopiques et histologiques selon les séries**

Aspects endoscopiques et histologiques	Notre étude*	Autres séries*
Gastrite	15,4 %	16,3 % [120]
Œsophagite	30.8 %	20,54 % [667], 29,6 % [125], 51,2 % [120]
Œsophage hypotonique	7,7%	19,4 % [716],42,6 % [129]

\*Explorations endoscopiques et histologiques non systématiques

## 9. Atteinte pleuro pulmonaire :

Dans notre série, 53,8 % des patients présentent une atteinte pulmonaire toutes formes confondues. Des incidences du même ordre sont rapportées dans la littérature 49,3%, 53%, 67%, 67,3 % [691, 701, 692, 718].

### 9.1. Signes respiratoires :

Il s'agit des signes fonctionnels et des signes physiques dont l'apparition traduit une atteinte respiratoire étendue.

- **Les signes fonctionnels**

Ces signes sont variés et non spécifiques. Il peut s'agir de la dyspnée d'effort, de la toux et parfois des douleurs thoraciques.

**La dyspnée d'effort** est le symptôme le plus fréquent et dont l'aggravation marque un tournant évolutif de l'atteinte pulmonaire. Sa fréquence est diversement rapportée selon les séries. Des incidences de 34–40% sont rapportées dans une Meta-analyse portant sur 8554 patients répartis en deux groupes (<75ans et >75

ans) à partir de la base de données du groupe EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) [703].

**La toux**, le plus souvent sèche qui représente (18%, 33%) [702, 691].

**Les douleurs thoraciques** doivent évoquer une surinfection pulmonaire, une atteinte pleurale spécifique ou un pneumothorax sur rupture de kystes sous-pleuraux.

Dans notre série, une dyspnée d'effort et une toux sèche sont retrouvées chez 38,5 % des cas mais sans douleur thoracique, ce qui concorde avec la littérature.

- **Les signes physiques**

Notre étude a objectivé une incidence de 46,2 % pour le râle crépitant basithoracique.

Dans la littérature, l'incidence du râle crépitant est bien plus faible : 5,2 % et 15,4% [691, 694].

La différence enregistrée ici peut s'accorder au fait que contrairement aux données de la littérature qui rapportent une prédominance des formes asymptomatiques chez la majorité des patients, nos résultats montrent une tendance inverse, à savoir une plus grande fréquence des formes symptomatiques, ce qui traduit une atteinte étendue affectant plus de 50% du parenchyme pulmonaire. [707]

Après les signes respiratoires, nous allons passer en revue les résultats relatifs à la pneumopathie interstitielle diffuse (PID).

Pour la détection de la PID nous avons eu recours essentiellement à la radiographie thoracique standard et au scanner thoracique TDM-HR en coupes fines.

## 9.2. La Radiographie thoracique Standard

En radiographie standard, les signes évocateurs du PID sont définis par un syndrome interstitiel de type réticulo-nodulaire bilatéral qui intéresse préférentiellement les deux tiers inférieurs des champs pulmonaires, et plus tardivement les apex. Ce syndrome réalise dans les formes évoluées un aspect en " rayon de miel " accompagné d'une trachéomégalie et d'une réduction de la distance apex pulmonaire-diaphragme par rapport aux clichés initiaux. A ce stade, il s'accompagne de signes de retentissement cardiovasculaire droit à type de cardiomégalie et d'élargissement des artères pulmonaires [743].

Nos examens à la radiographie thoracique standard confirment la présence des trois signes évocateurs dans les proportions présentées ci-après

-Syndrome interstitiel réticulo-nodulaire à prédominance basithoracique bilatérale.	30,8 %
-Cardiomégalie.	15,4 %
-Aspect en faveur d'une fibrose pulmonaire en rayon de miel.	7,7 %

Dans notre série la radiographie standard a objectivé un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire bilatéral à prédominance basithoracique dans **30.8%** des cas.

Des incidences beaucoup plus élevées sont souvent rapportées dans la littérature : **60%, 81% et 83%** [707, 700, 702].

**Remarque importante** : Ces incidences élevées sont évaluées à partir de séries comportant uniquement des patients ayant des manifestations pulmonaires.

Pour effectuer une comparaison valide avec ce type de données nous allons devoir exprimer nos incidences par rapport aux seuls patients ayant eu une atteinte pulmonaire, à savoir 7 patients.



Nous appellerons ce pourcentage l'incidence Inc-7, par opposition à l'incidence totale calculée sur la base de 13 patients du groupe Inc-13.

cette incidence se rapproche de celles évoquées plus haut.

Poursuivons avec les résultats de la TDM-HR.

### **9.3. Tomodensitométrie thoracique haute résolution TDM-HR**

La TDM est l'examen radiologique de choix pour le dépistage de la PID, sa supériorité sur la radiographie standard est incontestable dans le domaine du diagnostic précoce. Elle permet la détection des différents aspects évolutifs allant de l'image classique typique en verre dépoli (alvéolite inflammatoire réversible) à l'aspect en rayons de miel avec des bronchectasies par traction dans les formes tardives [706].

Dans une étude réalisée en Algérie [699], la TDM a donné 60% des cas d'aspect en verre dépoli avec et 40% des cas lésions en rayon de miel. H. Guediche, et al. [700] ont trouvé un aspect en verre dépoli dans 67% des cas, des lésions en rayon de miel dans 39% des cas et un épaississement septal dans 44% des cas. Dans une étude réalisée à Meknès la TDM a montré une prédominance de l'aspect en verre dépoli avec 60% des cas, des lésions en rayon de miel chez 60% des cas et un épaississement septal dans 60% des cas [707].

Dans notre série, la TDM a révélé plusieurs signes radiographiques évocateurs du PID notamment : l'aspect en verre dépoli dans 30,8 % des cas, l'aspect en rayons de miel dans 23,1 % des cas, l'épaississement septal chez 23,1% des cas et des signes de retentissement cardiovasculaire droite à type de cardiomégalie dans 7,7% des cas avec l'élargissement des artères pulmonaires dans 7,7% des cas.

Rappelons que ces incidences brutes, plus faibles que celles de la littérature, sont du type Inc-13 puisque calculées sur une base des 13 patients. En calculant

des pourcentages Inc-7 relatifs à nos 7 patients atteints de maladies pulmonaires nous trouvons des incidences comparables à celles de la littérature qui ne prend en compte que le patient avec atteinte pulmonaire (voir le tableau ci-après).

**Tableau 32 : Fréquences comparées des lésions scanographiques lors de la PID**

Aspects TDM	Notre série	Algérie [699]	Tunisie [700]	Meknès [707]
Aspect en verre dépoli	57,2 %	60%	67%	60%
Image en rayon de miel	42.9%	40%	39%	60%
épaississement septal	42.9%	ND	44%	60%

Sachant que Les PID de la ScS réalisent des pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) où s'observent des opacités en « verre dépoli » ou des pneumopathies interstitielle usuelles (UIP) ayant des destructions en « rayon de miel » [297], nous allons pouvoir classer nos patients selon ses deux manifestations.

Ainsi, les distributions des lésions scanographiques nous ont permis d'évoquer un aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique PINS chez 57,2% des patients où le faciès était en verre dépoli et une pneumopathie interstitielle usuelle UIP chez 42,8% des patients chez lesquels le faciès était en rayon de miel.

Rappelons que ces évaluations concernent seulement les patients avec atteinte pulmonaire.

Le tableau ci-après montre que nos évaluations sont en accord avec les séries de la littérature.

**Tableau 33: Résumé comparatif des pneumopathies interstitielles PINS et des UIP**

Type de pneumopathie interstitielle	Sur la base des 7 patients ayant une atteinte pulmonaire	Autres séries
PINS Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique	57,2 %	60% [699], 67% [700], 60% [707]
UIP Pneumopathie Interstitielle Usuelle	42.9 %	40% [699], 39% [700], 40%(707]

#### 9.4. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

La PID peut se manifester aux EFR par un trouble de la diffusion alvéolocapillaire (diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone [DLCO]), qui est souvent le signe le plus précoce d'un trouble ventilatoire restrictif ou une diminution de la CVF [265, 296].

Concernant notre étude, L'EFR a permis de déceler chez nos malades ayant une atteinte pulmonaire 5 cas de troubles respiratoires restrictifs (71,4 %), ce qui est en accord avec les données de la littérature (voir tableau ci-après).

**Tableau 34: récapitulatif des atteintes pulmonaires (\* calcul sur une base de 7 patients)**

	Notre étude	Autres séries
<b>Pneumopathie interstitielle diffuse</b>	53 %	35% [696], 45.7% [680] ,31% [667], 53% [701]
<b>Signes cliniques fonctionnels</b>		
-Dyspnée	38,5 %	27,3% [691] 41% [97], 40,4% [694]. 33%
-Toux sèche	38,5%	[702], 18.2% [691]
<b>Signes cliniques physiques</b>		
Râles crépitants	46,2 %	5,2% [691], 15,4% [694].
<b>Radiographie thoracique</b>		
-Syndrome interstitiel	57% (4/7)*	81% [700], 83% [702]
<b>TDM thoracique en haute résolution</b>		
-Verre dépoli	57,2 % (4/7) *	74% [697] ,60% [699],67% [700],60%
-Micronodules ou nodules pulmonaires	28,5% (2/7) *	[707]
	42,8 % (3/7) *	20% [707]
	42,8 % (3/7) *	10% [697], 44% [700]
-épaississement septal		40% [697] 40% [699] 39,5% [700],60%
-Rayon de miel		[707]
<b>EFR</b>		
-Syndrome restrictif	71,4% (5/7)	21% [698], 33% [666], 65% [700],70% [699]

### 9.5. Discussion HTAP

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication grave de la sclérodémie systémique [265]. La prévalence de l'HTAP dans la ScS varie selon la méthode de détection utilisée, avec l'échocardiographie Doppler transthoracique la prévalence de l'HTAP se situe entre 13% et 35% [313, 314].

Dans notre série, la prévalence de l'HTPA dépistée par l'échocardiographie Doppler transthoracique est de 23,1 %. Ce score est donc concordant avec la littérature.

Signalons, toutefois, que des scores plus faibles sont enregistrés dans d'autres séries.

Dans une cohorte française de près de 600 patients, la prévalence de l'HTAP est de 7.85 % [316]. Ces scores plutôt bas s'expliqueraient par le mode de dépistage utilisé. En effet, une prévalence de 7% à 13% est enregistrée au dépistage de l'HTPA par cathétérisme cardiaque droit sur des patients atteints à haut risque [315-321].

En pratique, l'échocardiographie est l'examen de choix pour le dépistage de l'HTAP même si le cathétérisme cardiaque droit demeure l'examen de référence pour la confirmation du diagnostic.

Traitons maintenant les résultats enregistrés avec les 3 patients qui présentent l'HTAP, uniquement.

La littérature rapporte un grand nombre de facteurs de risque associés à la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire chez le patient sclérodémique [315, 319, 327-331].

Parmi ces facteurs on note :

- Âge avancé (> 65 ans)
- Sexe féminin

- Durée d'évolution prolongée de la ScS (> 10 ans)
- Sous-type cutané limité
- Présence d'anticorps anticentromère
- Taux de NT-proBNP élevé

L'HTAP est plus fréquente dans la forme limitée de ScS que dans la forme diffuse [323–326].

Dans notre série, sur les 3 patients atteints de L'HTAP 2 (soit 66.7%) présentent la forme diffuse de la sclérodémie. Bien que l'HTAP ait été longtemps considérée comme une complication tardive des sclérodémies systémiques (ScS) cutanées limitées, elle concerne en fait tout autant les formes diffuses [344]. Nos résultats Ce résultat est en accord avec la littérature.

L'HTAP est prédominante chez les femmes, (100% dans notre série). Ceci s'expliquerait par le fait que le terrain de prédilection de la sclérodémie systémique est le sexe féminin [314].

L'HTAP prédomine chez les personnes âgées [326, 328, 332]. Dans notre série les 2/3 des patients atteints de L'HTAP sont âgées (> 65 ans), ce qui est en accord avec la bibliographie.

L'HTAP est plus fréquente quand l'intervalle de temps entre le diagnostic de l'atteinte pulmonaire et le début des premiers signes de la ScS est plus élevé (> 10 ans [332]). Des intervalles de moindres durées sont également rapportés  $4,6 \pm 2,1$  [709] et 6,4 ans par MacGregor et al. [314]. Dans notre série, 2 patients ont un intervalle de 10 ans contre un patient ayant un intervalle de 4 ans. Il ressort, en accord avec la littérature, que la durée moyenne d'évolution de la sclérodémie systémique au moment de la découverte de l'HTAP est variable, mais avec une prévalence pour les longues durées supérieures ou égale à 65 ans.

Les symptômes communs de l'HTAP comprennent une dyspnée d'effort, une

asthénie, des douleurs thoraciques et le râle crépitant [264, 294, 311].

A l'exception des douleurs thoraciques, cette assertion est confirmée par notre série où tous les patients atteints de L'HTAP présentent des signes respiratoires fonctionnels et physiques avec un score de 100% pour la dyspnée, l'asthénie et le râle crépitant.

**Tableau 35 : Quelques spécificités des 3 patients atteints de L'HTAP**

Cas	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Type d'atteinte pulmonaire	PID+HTAP	PID+HTAP	PID+HTAP
Type de la sclérodémie	Diffuse	Limitée	Diffuse
Sexe	F	F	F
Age	35 ans	77 ans	68 ans
Intervalle entre le diagnostic de l'atteinte pulmonaire et le début des 1ers signes de la ScS	4 ans	10 ans	10 ans
Etat général	Asthénie amaigrissement	Asthénie amaigrissement	Asthénie amaigrissement
Signes fonctionnels respiratoires	Dyspnée	Dyspnée Stade III + Toux sèche	Dyspnée Stade III, toux, expectorations blanchâtres + des hépatalgies d'effort
Signes physiques Cardio-pulmonaires	Râles crépitants basithoraciques bilatérales	Râles crépitants basithoraciques bilatérales	Râles crépitants basithoraciques +TVJ, œdèmes des MI+ et assourdissement des BC
Bilan biologique		NFS,	NFS, Fonction rénale et

	Hypométabolisme anémie normochrome normocytaire, Hypoglycémie Hypocalcémie Hypomagnésémie hypoalbuminémie	ionogramme sanguin, fonction rénale normaux *VS : 18 *CRP : 2 *Facteur Rhumat : 15	Ionogramme sanguin normaux. *Sd inflammatoire VS :38 *CRP :4.2 *Taux normaux de TP et INR *Sérologies virales négatives.
Profil Immunologique	des anticorps antinucléaires et les anticorps anti centromères positifs	AAN Positifs *Ac Anti Scl70, Anti DNA natifs négatifs	AAN Positifs *Ac Anti scl 70, anti centromères et anti DNA natifs négatifs
ECCG		Déviaton axiale gauche + hypertrophie auriculaire gauche + HBBG ant.	Déviaton axiale gauche, Hypertrophie ventriculaire droite avec BBG complet.
Echo-doppler cardiaque	HTAP avec une PAPs à 50 mmHg+IT	Péricardite minime + une PAPs à 45 mmHg	HTAP avec une PAPs à 50 mmHg IT et IM Grade I Etat normal des cavités droites.
Atteintes associées	Pulmonaire+ Dermato+ Cardio+ digestif + rénale	Pulmonaire+Dermat o+ cardio+ Articulaire rénale	Pulmonaire+ Dermato+cardio+ digestif
EFR	Trouble ventilatoire	Trouble ventilatoire restrictif	TV Restrictif léger CPT :77%



	restrictif	léger : CPT 74.9% et CVF 72.5% (Mesure DLCO non faite)	CVF :95% (N) *Diminution de la DLCO : 74% *DLCO/VA : normal :100%
Traitement	Cyclophosphamide 6 bolus 1g/bolus +Traitement conventionnel de l'HTAP	Cyclophosphamide 6 bolus 1g/bolus+ Traitement conventionnel de l'HTAP	Cyclophosphamide 6 bolus 1g/bolus+Traitement conventionnel de l'HTAP
Evolution	Amélioration clinique *Stabilisation des lésions à la Radio standard. Amélioration de la PAPs .	Patiente a été perdu 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.

## 10. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique, souvent asymptomatique, peut mettre en jeu le pronostic vital des patients.

L'incidence de l'atteinte cardiaque varie avec les séries et le mode de dépistage.

Steen et al [719] rapportent une incidence de 15 % de l'atteinte cardiaque des patients sclérodermiques. Par ailleurs, Ferri et al [718], dans une cohorte italiennede 1012 patients,rapportent une atteinte cardiaque chez 23 % des patients ayant une ScS cutanée limitée et chez 32 % des patients ayant une forme diffuse.

Une revue de la littérature effectuée par Bissellet al. en 2017 [390] portant sur 18 études transversales et prospectives décrivant 4854 patients atteints de ScS montre que la prévalence de l'atteinte cardiaque diffère considérablement d'une étude à l'autre, de 7 à 39%.

Notons que l'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire et l'incidence à l'autopsie donnent des scores encore plus élevés, les atteintes cardiaques concernent les 2/3 des patients pour l'IRM [386–388] et varient entre 21% et 100% pour l'autopsie [276, 384].

Dans notre série, une incidence de 30,8% est objectivée par les examens cliniques et paracliniques.

### 10.1. La pluralité des atteintes

Outre l'estimation de la prévalence, nos résultats font ressortir un large éventail d'entités cliniques montrant que l'atteinte cardiaque peut toucher toutes les structures du cœur. Cette pluralité des atteintes est mentionnée dans la littérature [385, 389–391].

## **10.2. L'insuffisance cardiaque**

Une insuffisance cardiaque droite est trouvée chez un seul patient soit 7,7 % des cas. Le patient a présenté 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, ce qui traduit un stade évolué de l'HTAP.

Dans la littérature, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est plutôt faible : 1,9% dans une série marocaine [694] et 3,9% dans une série tunisienne [666].

Ainsi, l'insuffisance cardiaque trouvée chez 1 seul cas de notre série est en accord avec ces résultats de la littérature.

## **10.3. Les troubles de la conduction**

Pour les troubles de la conduction, toutes formes confondues, l'incidence mentionnée dans la littérature est estimée à 25% [389–391]. Dans notre série, l'incidence enregistrée est de 23,1 %, ce qui est en accord avec la littérature.

Par ailleurs, différents troubles de la conduction trouvés chez nos patients sont également rapportés dans une étude portant sur 436 patients sclérodermiques réalisée par Follansbee et al. [720]. Ces troubles sont consignés dans le tableau ci-après. Nous constatons que les incidences associées au bloc auriculoventriculaire et à l'hémibloc antérieur gauche sont comparables. La différence des prévalences du bloc de branche gauche est due, à notre avis, au biais induit par la taille de notre série.

**Tableau 36: Fréquences comparées des troubles de conduction cardiaque**

Troubles de conduction	Notre série	Follansbee et al
Bloc auriculoventriculaire	7,7 %,	6 %
Hémibloc antérieur gauche	7,7 %,	5 %
Bloc de branche gauche	7,7 %	1 %

#### 10.4. Le trouble du rythme

Ex aequo avec le trouble de conduction, le trouble du rythme enregistré dans notre série présente une incidence de 23,1 %. Cette incidence du trouble du rythme se compare à celles rapportées dans la littérature. Follansbee et al [720] trouvent une arythmie à l'effort chez 35 % des patients. Dans le même ordre de grandeur, une étude menée à l'Holter-ECG chez des patients sclérodermiques rapporte une tachycardie supraventriculaire chez 32% des cas et des extrasystoles ventriculaires chez 20 % des cas [721].

#### 10.5. Diminution de la FEVG (fractions d'éjection du ventricule gauche)

Dans notre série la diminution de la FEVG présente une incidence de 15,4 %. Des résultats trouvés lors d'une évaluation contrôlée par l'IRM cardiaque de 52 patients montrent que les fractions d'éjection du ventricule gauche FEVG ont été modifiées chez 23% des patients [386].

La différence constatée qui est ici de l'ordre de 8 à 9 % serait attribuable à la nature des séries et aux biais statistique inhérent aux séries de petites tailles.

#### 10.6. Epanchement péricardique

Dans une étude basée sur données cliniques et échographiques [722], l'atteinte péricardique au cours de la ScS est estimée entre 11 et 41 %. Dans notre série, l'incidence de cette atteinte est de 7,7 %. D'autres séries rapportent des incidences plus faibles [666] [509].

### **10.7. Les autres atteintes cardiaques**

Une incidence de 7,7 % a été trouvée pour plusieurs autres atteintes incluant l'hypertrophie ventriculaire droite, l'hypertrophie auriculaire gauche, le ventricule gauche dilaté avec hypokinésie antérieur.

Selon la littérature, ces signes constitueraient des manifestations de la fibrose myocardique pouvant se compliquer d'une HTAP postcapillaire [392, 393].

Pour finir, notons que l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique peut mettre en jeu le pronostic vital des patients, et avec une gravité accrue si elle est associée à une atteinte rénale.

**Tableau 37: Fréquences comparées des manifestations cardiaques**

Type de manifestation	Notre étude	Autres séries
<b>Manifestations cliniques</b>		
Tableau d'insuffisance cardiaque	7,7%	3,9% [666]. 1,9% [694]
Palpitations	15,4%	10,6% [723]
<b>ECCG</b>		
Troubles de conduction	23,1%	17% [720]
Troubles de rythme	15,4%	35 % [720]
Hypertrophie ventriculaire gauche	7,7%	4.3% [723]
<b>Échocardiographie</b>		
Valvulopathies	7,7%	10.6% [723]
Epanchement péricardique	7,7%	11 à 41 % [722], 12.2% [509] 5% [666]
Diminution de FEVG	15,4%	23% [386]

## 11. Manifestations rénales

De nombreuses formes de l'atteinte rénale sont rapportées dans la ScS. Ces atteintes sont de deux natures : symptomatiques et asymptomatiques.

L'événement symptomatique le plus dramatique est la crise rénale sclérodermique (SRC) qui, de fait, est une manifestation plutôt rare. Dans une méta-analyse réalisée sur 21 908 patients, la crise rénale sclérodermique est demeurée stable dans le temps, avec une prévalence de 4% [413].

En revanche, une atteinte rénale asymptomatique à progression lente est

présente chez 60 à 80% des patients atteints de ScS [437]. Chez plus de la moitié de ces patients les marqueurs de lésions rénales sont la protéinurie, l'élévation de la créatinine sérique, l'hypertension, etc...

Steen et al. [725] ont rapporté jusqu'à 32% d'atteintes rénales résultant d'une évaluation de la protéinurie et de la fonction rénale. Binan et al. [680] ont trouvé que 13% des patients avaient une néphropathie mais sans crise rénale sclérodermique (CRS).

Notons, ici, que les prévalences rapportées constituent un éventail bien large qui va de 13% à 80%. Les prévalences dépendent donc de la nature des séries et des techniques d'investigations. Les incidences les plus élevées sont celles obtenues par autopsie [399–401].

Cliniquement, l'atteinte rénale se manifeste par l'apparition d'une hypertension artérielle maligne avec une insuffisance rénale oligoanurique. Si nous excluons la crise rénale sclérodermique, il peut s'agir d'une élévation de la créatininémie, de l'urée sanguine et d'une protéinurie.

Dans notre étude, les anomalies du bilan rénal trouvées sont :

- Une protéinurie dans 23,1 % des cas avec des valeurs entre 163 mg/l et 387 mg/l,
- Une urée > 0,4 dans 15,4 % des cas ;
- Par contre, la créatinine sanguine est normale chez tous les patients.

Ces prévalences se comparent à celles rapportées par Stenn et al. [400] et Binan et al. [680] qui sont de 32% et de 13% respectivement. Par ailleurs, nous n'avons enregistré aucun cas de crise rénale sclérodermique (CRS), ni aucun décès, ce qui suggère que l'atteinte rénale, auparavant responsable de plus de la moitié des évolutions mortelles de la ScS, est nettement moins fréquente, possiblement depuis l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

**Tableau 38: Manifestations rénales comparées**

Type de manifestation	Notre étude	Autres séries
Atteinte rénale	23.1%	32% [400], 13% [680]
Crise rénale sclérodermique	0%	4% [413], 9.25% [726]
<b>Bilan biologique</b>		
Protéinurie	23.1%	13% [680], 15% [679]

## 12. Les autres données para cliniques

### 12.1. Paramètres biologiques de la sclérodémie systémique à l'admission

Au cours de la sclérodémie systémique diverses anomalies biologiques peuvent survenir, dont les anémies.

Notre étude a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 30,8 % des patients. Cette prévalence se compare à celles rapportées dans la littérature : 25,92 % [717], 41,5% [666].

Signalons que ce type d'anémie peut être un signe de saignement occulte sur atteintes digestives, notamment en cas d'œsophagites compliquées, c'est pourquoi une investigation dans ce sens est généralement effectuée.

Au cours de la ScS, la vitesse de sédimentation et le taux de CRP restent généralement normaux, et ce, malgré l'implication des phénomènes inflammatoires dans la pathogenèse de la sclérodémie systémique. Quand il y'a élévation de ces indicateurs, celle-ci est corrélée à l'activité, à la sévérité de la maladie, à l'atteinte pulmonaire avancée et, finalement, à un faible taux de survie [727, 730].

Dans notre série, 53,8 % des patients présentent un syndrome inflammatoire. La VS s'est révélée anormale chez 30,8% de nos patients, incidence quasi équivalente à celle rapportée par Muangchan et al (38 % des cas) [727].



L'élévation de la CRP concerne 23,1 % de nos patients, incidence qui se compare aux résultats de Muangchan et al (25,7 % des cas) [727] et à ceux de Meier et al (23% des cas) [687].

**Tableau 39: Anomalies biologiques comparées**

Manifestation biologique	Notre série	Autres Séries
<b>Anomalies Hématologiques</b>		
Anémie hypochrome microcytaire	30,8 %	25,92 % [717], 41,5% [666]
<b>Syndrome Inflammatoire</b>		
Electrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) d'aspect inflammatoire	38,5 %	-----
VS accélérée	30,8%	38% [727]
Elévation de la CRP	23,1%	25,7% [727], 23% [687]

## 12.2. Profil immunologique

Lorsque le diagnostic de la ScS est cliniquement évoqué, il est suivi de la recherche des auto-anticorps antinucléaires. Ces anticorps antinucléaires n'ont pas de rôle pathogène démontré au cours de la ScS mais leur détection est utile pour aider au diagnostic précoce de la maladie et en déterminer le pronostic.

Dans notre série, la recherche des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte s'est révélée positive dans 76,9 % des cas.

Dans la littérature, le taux des ANN varie selon la région géographique et l'origine ethnique, il atteint les 99 % aux USA [506]. En Afrique du Nord ce taux

varie entre 68% [731] et 79 % [666], ce qui est en accord avec nos résultats.

L'identification des anticorps qui vient en second lieu va révéler la présence ou non des anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique. Ces anticorps spécifiques sont les anticorps anti-Scl70 et les anticorps anti-centromère.

En IFI, les anticorps anti-Scl70 donnent en général un aspect assez caractéristique : les noyaux présentent un marquage homogène ou constitué de grains très fins et très serrés. Cet aspect moucheté, fin et dense, peut être associé à un marquage périphérique du nucléole.

Cet aspect moucheté des ANN est présent chez 46,2 % des cas de notre série

Dans la littérature, la prévalence des anticorps anti-Scl70 est très disparate. Une revue de la littérature réalisée par Stochmal et al en 2020 [508] montre que les anti-Scl70 peuvent être détectés dans 9,7 à 71 % des cas et peuvent même atteindre les 99% en raison de la méthode de laboratoire utilisée.

S'agissant de la prévalence des anticorps anti-centromères, notre série en révèle 7.7%. Ici aussi,

Nous constatons aussi que les anticorps anti-centromères sont plus rares que les anticorps anti-Scl70.

Binan et al. [680] dans une étude menée sur 75 patients de différentes ethnies ont détecté 40.8% d'anticorps Anti-Scl70 et 8.7% d'anticorps anti-centromère. Andrea et al [744] dans une cohorte de Singapour ont détecté 78,7% d'AAN avec une forte prévalence des anticorps Anti-Scl-70 (35%) et une faible détection des anticorps anti-centromère (12.1%).

Ces résultats sont similaires aux nôtres avec 46,2% d'anticorps Anti-Scl70 et 7.7% d'anticorps anti-centromère.

Admou et al [731], au Maroc, ont détecté 68 % d'ANN positifs chez 220 patients présentant une sclérodémie systémique dont l'identification révèle 15,3 %

d'anticorps anti-Scl70 et quelques 5,3 % d'anti-centromère.

La faible prévalence des anticorps anti centromère observée dans leur étude comparativement aux études américaines, européennes et japonaises s'explique, selon eux, par le reflet de la variation inter ethnique de la fréquence de ces AAN. En effet, ajoutent-ils, des taux très faibles d'ACA ont été rapportés dans des séries sud-africaines, afro-américaines, indiennes et thaïlandaises. Le tableau comparatif ci-après confirme, de fait, des taux d'ANN plus faibles en Afrique du Nord.

En dehors des anticorps associés à la ScS, notre série a objectivé d'autres auto-anticorps dont le facteur rhumatoïde avec une incidence de 15,4% et les anti-SSA avec une incidence de 7,7 %.

Ces anticorps font partie des critères diagnostiques d'autres connectivites. Le facteur rhumatoïde (FR) précisant la polyarthrite rhumatoïde, les anti-SSA précisant le syndrome de Gougerot Sjögren,

La présence de ces anticorps indique que la ScS peut s'associer à d'autres maladies du tissu conjonctif réalisant ainsi le syndrome de chevauchement.

**Tableau 40: Fréquence comparée des anticorps antinucléaires selon les pays**

Auteur, année	Pays - nombre de cas	Taux desAAN
<b>Amérique du Nord</b>		
Meyer, et al., 2007[506]	USA - 247	99%
<b>Europe</b>		
Mierau et al ,2011 [559]	Allemagne-863	94,2%
Binan et al, 2018 [680]	France-75	94%
Ferri et al, 2002 [693]	Italie - 1012	89%
<b>Asie</b>		
Wang, et al, 2013[724]	Chine - 419	90.7%
Poormoghim et al 2013 [509]	Iran-100	85,6%
Meier et al, 2012[687]	158 pays - 7655	93.4%
Hoa , et al.,2016 [556]	International- Cohort (Canada, Australie, États-Unis, Mexique) - 2140	95%
<b>Afrique</b>		
Admou,et al.,2007[731]	Rabat-272	68%
Cherif, et al., 2014[666]	Tunisie-77	79%
Zinoun , et al.,214[688]	Maroc-56	72,2%
Notre série	Meknès-13	76 ,9%

## **13. Sclérodémie systémique et maladies auto-immunes**

### **13.1. Sclérodémie-Syndrome de chevauchement**

Récemment, des données provenant de divers registres de sclérodémie ont montré qu'une proportion non négligeable de patients atteints de sclérodémie présentait des manifestations d'autres maladies du tissu conjonctif, décrites comme étant des syndromes de chevauchement [728].

Jusqu'à présent, le syndrome de chevauchement ne fait pas consensus quant à sa classification parmi les formes de la sclérodémie systémique. Certains auteurs l'excluent de leurs études [664, 729] tandis que d'autres le considèrent comme étant une troisième forme clinique de la sclérodémie systémique, autre que la forme diffuse et la forme limitée [549].

Dans notre série, nous avons deux connectivites associées à la ScS, le syndrome de Gougerot-Sjögren dans 7,7% des cas et la dermatomyosite dans 7,7% des cas.

De façon similaire, Zinoun, et al. [688] dans une série de 54 patients ont trouvé des connectivites associées à la ScS dans 10 cas (18,5 %) : dermatomyosite 5 cas, polymyosite 2 cas, lupus 2 cas et syndrome de Gougerot-Sjögren 1 cas.

Par ailleurs, l'incidence de l'association ScS - dermatomyosite qui est de 7,7% dans notre série est comparable aux 9% et 13% enregistrés dans les séries de Cherif et al. [666]

La fréquence de ces associations pourrait s'expliquer, en partie, par un effet synergétique impliquant une exposition à des facteurs environnementaux sélectifs et des prédispositions génétiques communes responsables de développement de certaines MAI.

## **14. Prise en charge thérapeutique :**

### **14.1. Les traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs**

Ces traitements doivent être réservés aux ScS diffuses récentes (moins de 3 à 5 ans) ou évolutives [696].

### **14.2. La corticothérapie**

La prescription de la corticothérapie générale reste toujours débattue. La recommandation actuelle est de ne pas prescrire à un patient nécessitant une corticothérapie une dose de plus de 7,5 mg à 15 mg/j d'équivalent Prednisone et d'y associer systématiquement un IEC, même si aucune étude n'a démontré le rôle préventif des IEC sur la crise rénale sclérodermique [430].

Une corticothérapie générale (inférieure à 15 mg/jour de Prednisone) apporte un bénéfice dans les ScS aiguës œdémateuses, les manifestations articulaires, musculaires voire cardiaques et/ou pulmonaires [725].

Dans notre série, la corticothérapie a été prescrite dans 38,5% des cas, ce qui est en accord avec les séries de la littérature 39% [666], 45% [687], 49% [680], 52% [685].

### **14.3. Méthotrexate :**

L'utilisation du **Méthotrexate** est recommandée par l'EUSTAR dans le traitement des manifestations cutanées de la ScS diffuse rapidement progressive, et en cas d'atteinte polyarticulaire à composante inflammatoire. Il est également utilisé dans les formes érosives [606]. Van den Hoogen, et al. [617] ont montré une amélioration de 30 % de l'atteinte cutanée pour une dose de Méthotrexate de 15 mg/semaine. Pope, et al. [618] ont mis en évidence un effet favorable du Méthotrexate sur le score de Rodnan qui est diminué de - 4.3 dans le groupe Méthotrexate et augmenté de + 1.8 dans le groupe placebo ( $p < 0.009$ ).

Dans notre série, le Méthotrexate a été prescrit dans 38,5% des cas. Dans la

littérature nous avons relevé des pourcentages allant de 13% à 53% [687]. La différence s'explique par divers facteurs dont les protocoles établis par les institutions, voire le choix du praticien lui-même.

#### **14.4. Cyclophosphamide**

Ce médicament apporte une amélioration de la sclérose cutanée chez les patients atteints de ScS diffuse (amélioration significative du score de Rodnan) [622], et a une efficacité supérieure à la méthylprednisolone.

Bien que ses résultats aient été décevants, et parfois contradictoires, le cyclophosphamide reste le premier choix thérapeutique chez les malades avec ScS à tropisme pulmonaire [623].

Malgré l'absence d'étude contrôlée, le groupe de travail élaborant le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) recommande de relayer le traitement par un immunosuppresseur (Azathioprine 1 à 2 mg/kg/j ou MMF 1 g x 2/j, utilisation hors AMM) [606].

Dans notre série, le Cyclophosphamide a été prescrit chez 53,8 % des cas (avec comme indication l'atteinte pulmonaire) relayé à l'Azathioprine dans 30,8% des cas. Dans la littérature, le taux d'administration de ce médicament varie entre 9,3% [680] et 42% [693].

#### **14.5. Les inhibiteurs calciques**

Les inhibiteurs calciques sont le traitement de première intention du syndrome de Raynaud. Ils permettant de réduire la fréquence et la sévérité des accès du phénomène de Raynaud ainsi que le risque de survenue d'ulcères digitaux [606].

L'étude de Rademaker, et al. [695], randomisée en double aveugle menée sur la Nifédipine versus l'Iloprost, a montré que l'inhibiteur calcique permet une diminution du nombre d'UD évolutifs de 4.3 (0.8) à 1.4 (0.5) après 16 semaines.

Au total, 8 études contrôlées dont six contre placebo, une versus Losartan et une versus Iloprost ont mis en évidence leur efficacité dans la diminution des crises et de l'intensité du phénomène de Raynaud [608]. Leur preuve d'efficacité est du niveau B et ils sont souvent proposés en première intention [609].

Dans notre série, les inhibiteurs calciques ont été prescrits dans 53,8% des cas, dans la littérature les inhibiteurs calciques ont été prescrits de 10 % [699] à 61% [685].

#### **14.6. l'ilomidine : l'Iloprost**

Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'Iloprost administré à 2 ng/Kg par minute pendant 6 à 8 heures sur 5 jours quant à la diminution du phénomène de Raynaud, la diminution du nombre de récurrence ainsi que sur la vitesse de cicatrisation [610, 611, 635, 732]. Ce médicament est recommandé par le groupe EUSTAR. Dans une étude réalisée sur 131 patients, 64 patients ont été assignés au hasard pour recevoir l'Iloprost et 67 patients ont reçu un placebo, le nombre hebdomadaire moyen d'attaques de Raynaud a diminué de 39,1% avec l'Iloprost et de 22,2% avec le placebo [143].

L'utilisation de l'ilomidine peut se trouver limitée par des signes d'intolérance (céphalées, vomissements, hypotension) et par un sur-risque de syndrome coronarien aigu chez le patient sclérodermique présentant une cardiopathie ischémique

Dans notre série, une seule patiente a bénéficié d'un traitement par l'ilomidine dans le cadre d'un phénomène de Raynaud sévère (7,7% des cas), la prescription de ce dernier est du même ordre de grandeur dans les séries de la littérature : 6% [685] à 15% [687]



#### **14.7. L'inhibiteur de la 5 phosphodiesterase : Sildénafil**

Une étude pilote menée sur 16 patients suggère l'efficacité du Sildénafil sur la cicatrisation : la dose moyenne utilisée était de 114 ng/jour et la durée moyenne de traitement était de 5.2 mois. Il y avait à la période initiale 49 UD présents et seulement 17 à la fin de l'étude [615].

Une seconde étude randomisée menée sur 83 patients Sildénafil contre placebo, montre un effet bénéfique sur la cicatrisation des UD : le nombre d'UD par patient dans le groupe Sildénafil était significativement inférieur à celui dans le groupe placebo à la semaine 8 ( $p=0.04$ ) et à la semaine 12 ( $p=0.03$ ) [614].

Le Sildénafil et le Tadalafil sont approuvés dans le traitement de l'HTAP idiopathique, familiale ou associée à la ScS avec dyspnée de classes fonctionnelles II ou III de la NYHA.

Deux essais effectués avec le Sildénafil et le Tadalafil ont montré une amélioration significative de la distance parcourue au TM6 chez des patients avec HTAP [647, 648]. Cet effet semble également être observé dans le sous-groupe des HTAP liées aux connectivites [649].

Dans notre série, le Sildenafil a été prescrit dans le cadre de l'HTAP chez 23,1 % des cas. La prescription de ce dernier est plutôt faible dans les séries de la littérature, 9% [745], 11% [689].

#### **15. Les antiagrégants plaquettaires**

Les antiagrégants plaquettaires sont recommandés par en raison de la participation des plaquettes à la physiopathologie de l'oblitération vasculaire, et ce, malgré l'absence d'études démontrant leur efficacité [609]. Dans notre série, l'aspirine a été prescrit dans le cadre de l'HTAP chez 3 patients, soit 23,1 % des cas ; pourcentage comparable à celui de la littérature 39 % [689].

Le Naftidrofuryl, Dihydroergocryptine et l'extrait de Ginkgo biloba ont l'AMM mais aucun n'a fait l'objet d'étude contrôlée contre placebo.

Dans notre série le Naftidrofuryl a été prescrit dans 23,1% des cas (5 %) dans la série de M.Dubos [689]. Ici, la différence du taux de prescription peut s'expliquer par la prévalence de l'HTAP dans les 2 séries. Dans notre série l'HTAP touche 23,1% contre seulement 9 % dans la série du Dubos.

## **16. Traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**

Malgré l'absence d'essais contrôlés randomisés spécifiques, les experts estiment que les inhibiteurs de la pompe à protons devraient être utilisés pour la prévention du RGO, des ulcères et des rétrécissements œsophagiens liés à la ScS.

L'efficacité de l'IPP dans le traitement des RGO dans une population générale est bien documentée dans les méta-analyses [734].

Dans notre série les IPP ont été couramment prescrits (53,8%), taux comparable à des séries de la littérature 54% [666], 65% [687].

## **17. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Malgré l'absence d'essais randomisés, les experts estiment que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) devraient être utilisés dans le traitement de la crise rénale de la sclérodémie (CRS).

Depuis le premier rapport démontrant un effet bénéfique des inhibiteurs de l'IEC chez 2 patients atteints de CRS [735] ; de nombreux rapports de cas et études non contrôlées ont rapporté l'effet bénéfique des inhibiteurs de l'IEC dans la CRS.

Une analyse prospective de 108 patients atteints de CRS a suggéré que les patients sous inhibiteurs de l'IEC (Captopril dans 47 cas et Enalapril dans 8 cas) avaient eu un taux de survie significativement meilleur à 1 an (76%) et 5 ans (66%) par rapport aux patients non sous IEC (15% à 1 an et 10% à 5 ans, respectivement). Le traitement avec des IEC était significativement associé à une

meilleure survie dans le CRS, après ajustement pour l'âge et la pression artérielle ( $p < 0,001$ ) [736].

Une autre étude prospective non contrôlée de 145 patients atteints de CRS traités par des IEC a montré des taux de survie à 5 et 8 ans après le début de la CRS de 90% et 85%, respectivement. [737]. En outre, le traitement avec les IEC a fait chuter le besoin de dialyse permanente [736, 737]. Les résultats publiés concernent principalement le Captopril et l'Enalapril.

Dans notre étude les IEC sont prescrits chez 30,8%, Dans la littérature le taux de prescription est très variable (13% [685], 61% [680]). Ce résultat confirme, une fois de plus, le fait qu'une prescription dépend de la nature des atteintes, des protocoles de prise en charge thérapeutique adoptés et finalement de l'appréciation du praticien.

**Tableau 41: Les traitements administrés selon les séries**

Paramètres thérapeutiques	Notre série %	Les Séries
Cyclophosphamide	53,8%	42% [693]9,3% [680], 17% [22], 15% [687],28% [679]
Inhibiteur de la pompe à protons	53,8%	54% [666] ,65% [687]
Inhibiteur calcique	53,8%	10[699] % ,36% [680] , 52%[667] 61% [685]
COLCHICINE	46,2%	64% [667],93% [666], 43% [685]
Corticothérapie	38,5%	39% [666], 49% [680] ,52% [685],45% [687]
METHOTREXATE	38,5%	13% [687],53% [738]
Naftidrofuryl	23,1%	5% [689]
ASPIRINE (antiagrégant plaquettaire)	23,1%	39% [689]
inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE5)	23,1%	9% [745] ,11% [689]
Azathioprine	30,8%	11% [738]
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	30,8%	13% [685],14% [679], 61% [680],
L'Iloprost (Iloméline®)	7,7%	6% [685], 7% [738],8% [689],15% [687]

## 18. Evolution

L'évolution de la ScS procède par des poussées spontanées, généralement imprévisibles et emmaillées de complications pouvant mettre en jeu aussi bien le pronostic fonctionnel que le pronostic vital des patients.

Dans les registres de la littérature, plusieurs chercheurs se sont intéressés plutôt au pronostic vital c'est à dire à la question de la survie.

A cette fin, des études multicentriques examinant l'évolution de la maladie incluant la question de survie des patients ScS ont été réalisées mais leurs résultats s'avèrent discordants [746].

La raison de ces discordances vient en premier lieu du fait de l'absence de consensus entre les chercheurs concernant les critères à considérer ainsi que la méthodologie opératoire.

L'estimation comparative la plus couramment utilisée est la survie à 10 ans.

Ainsi, Medsger, et al. [267], dans la cohorte de Pittsburgh, ont estimé que la survie à 10 ans était passée de 54% à 66% sur la période de 1972 à 2002. Dans le même sens, Pope, et al. [747] et Denton et al. [748] trouvent que la survie lors de la sclérodémie systémique s'est effectivement améliorée au cours du temps.

La cohorte de Ferri et al. [718] confirme et chiffre ce constat. En effet, leurs résultats montrent que le taux de survie à 10 ans des patients inclus avant 1985 est significativement moins bon que celui des patients inclus après 1985 (60,6% contre 76,8% ;  $p < 0,0001$ ). Ces résultats, expliquent-ils, sont liée à l'instauration d'un dépistage annuel systématique des complications d'origine organique et à l'amélioration des thérapies.

Dans notre série nous n'avons enregistré aucun décès. De plus, l'évolution a été favorable dans 53,8% des cas. Dans des séries marocaines des améliorations de même ordre de grandeur sont rapportées 63%, [685] 71.23% [667] et 85% [679].

Les aggravations des lésions constatées dans notre série concernent 30,8% des patients.

Une patiente (7,7 %) a connu une aggravation impliquant une dysphagie sur grossesse. Cette patiente présentait déjà plusieurs atteintes : cutanée, cardiaque, pulmonaire et rénale, digestive.

Suite à son aggravation cette patiente a été mise sous : corticothérapie inhalée, inhibiteur calcique ; IPP, IEC, NAFTIDROFURYL, PIASCLEDINE.

3 patients (23,1%) ont développé un acrosyndrome vasculaire dont 1 cas de nécrose digitale, 1 cas d'acrosyndrome sévère et 1 cas de nécrose du pouce de la main droite.

Les traitements administrés pour ces patients sont le BOSENTAN pour les deux premiers et l'ILOMEDINE pour le troisième.

Les chercheurs se sont également penché sur les atteintes qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel, et c'est le cas des UD. Dans la littérature, 50 % des patients feront une ulcération digitale au cours de l'évolution [95].

Le BOSENTAN est le seul traitement approuvé par l'AMM pour la prévention des UD au cours de la ScS.

Les effets bénéfiques du BOSENTAN ont été démontrés dans deux études : Rapids-1 et 2 [612, 613] Cet effet est d'autant plus important que le nombre d'UD soit élevé.

L'ILOPROST (Ilomédine®) peut être utilisé dans les formes sévères ou résistantes d'UD [749].

Avant de clore cette section, signalons que d'autres chercheurs proposent des approches différentes pour prédire la mortalité associée à la ScS.

Certaines approches sont basées sur l'édification d'un score pronostique pouvant prédire la mortalité à une durée donnée à partir de diverses bases de

données [596,336]. Ainsi, Elhai et al. [605] ont récemment développé un score pronostique pouvant prédire la mortalité à 3ans à partir de la grande base de données EUSTAR.

Une autre approche basée sur l'indice standardisé de mortalité (SMR) a été utilisée dans deux méta-analyses récentes synthétisant des résultats provenant de différentes cohortes [269, 270]. Finalement, ces études n'ont pas été concluantes quant à l'amélioration du SMR au cours du temps.

Certains auteurs [750, 751] proposent des modalités correctives relativement au taux de survie à une durée donnée. Un exemple de ces suggestions serait de prendre en compte dans le calcul de la mortalité l'évolution de la maladie depuis le diagnostic de la ScS ou, mieux encore, depuis le premier symptôme. En effet, expliquent-ils, les cohortes dont ladurée d'évolution de la maladie est plus longue ont tendance à sous-estimer la mortalité car l'analyse n'inclut pas les patients qui seraient décédés en début de maladie.

**Tableau 42:L'évolution des patients selon les séries.**

Evolution	Notre série %	Série de Ikhlek , et .Amal 2011 Marrakech (N=28). [679]	Série de Artaguine et Al 2016. Marrakech (N=73). [667]	Lamzef et al 2016. Rabat (N=65). [685]
évolution favorable	53,8 %	85%	71,23%.	63%
rechutes (aggravation des lésions)	30,8%	11%	-----	27,7%
Décès	0%	0%	0%	6%



# CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous retenons que la sclérodémie systémique s'accompagne de signes cliniques très pénibles qui grèvent la qualité de vie des malades et met en jeu leur pronostic vital.

À ce jour, aucun traitement ne peut la guérir, seul le diagnostic précoce peut laisser espérer la possibilité de ralentir ou bloquer l'évolution de la maladie c'est la stratégie « window of opportunity ». À ce titre, les critères ACR/EULAR 2013 présentent un réel intérêt quant à l'identification des formes précoces de ScS.

Ainsi, le dépistage des atteintes infracliniques est une des clés de la prise en charge des patients atteints de sclérodémie. Dans cette optique, le rôle du médecin généraliste s'avère essentiel dans le dépistage de la maladie, laquelle doit être évoquée devant tout syndrome de Raynaud d'apparition tardive ou atypique.

À l'instar du cadre socioprofessionnel et les expositions qui en découlent, tous les facteurs ayant une valeur pronostique mériteraient d'être confirmés dans une étude épidémiologique à l'échelle du pays.

Et puisque la présente étude, bien que rétrospective et n'engageant que très peu de malades, ait donné des résultats généralement comparables à ceux de la littérature, une compilation des nombreuses études du même genre réalisées dans nos hôpitaux universitaires serait un apport valable dans le cadre de toute action de recherche d'envergure.

# RESUMES

## **RESUME**

Titre : Sclérodémie systémique, à propos de 13 cas.

Président et rapporteur : Professeur MOUDDEN MOHAMMED KARIM.

Auteur : Ait Bassidi Assya.

Mots clés : Sclérodémie Systémique, syndrome de Raynaud, Atteintes Viscérales, Auto-Anticorps, Cyclophosphamide, Immunosuppresseurs.

### **Introduction**

La sclérodémie systémique est une pathologie auto immune rare caractérisée par un spectre continu d'affections allant de l'atteinte cutanée bénigne aux manifestations systémiques graves.

### **Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude est de présenter le profil pathologique de la sclérodémie systémique chez un groupe de malades, d'en exposer la prise en charge thérapeutique et l'évolution.

### **Matériel et méthodes :**

Le présent travail consiste en une étude rétrospective portant sur 13 cas de sclérodémie systémique colligés au service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) , à travers un suivi de 10 ans, de janvier 2008 à septembre 2018, nous nous sommes attachés à décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques, thérapeutiques, et évolutives des différents aspects de la sclérodémie.

### **Résultats**

De façon générale, et malgré la taille réduite de notre série, nos résultats se sont avérés conformes à ceux de la littérature.

L'âge de nos patients varie entre 26 ans et 77 ans avec une moyenne de 51 ans et une forte prédominance féminine (84.6 % de femmes). Le délai moyen de

diagnostic est estimé à 5,96 ans  $\pm$  4,5 ans.

Dans 53,2% des cas la symptomatologie vasculaire a été inaugurale de la maladie. Toutefois, ce sont les troubles vasomoteurs qui ont été le motif d'hospitalisation le plus fréquent.

Sur le plan clinique, l'atteinte cutanée est présente chez tous les patients. Le syndrome de Raynaud, lui, présente un score de 92,3 %. Viennent ensuite l'atteinte rhumatologique avec 76,9 %, l'atteinte digestive avec 61,5 %, l'atteinte pleuro-pulmonaire avec 53,8 %, l'atteinte cardiaque avec score de 30,8 %, et l'atteinte rénale avec 23,1 %.

Certaines manifestations digestives comme le RGO présentent des taux plus faibles que ceux de la littérature, résultat que nous associons à la prise en charge thérapeutique des malades par des IPP.

Les anticorps antinucléaires ont été positifs dans 76,9 % des cas. L'identification de ces ANN montre, en conformité avec la littérature, une forte prévalence des anticorps Anti-Scl70 (46,2%) et une faible détection des anticorps anti-centromère (7.7%). Le taux comptabilisé des aspects mouchetés et celui des aspects centomériques sont en adéquation parfaite avec les pourcentages estimés des anticorps correspondants.

La TDM thoracique à haute résolution s'est révélée efficace quant à la détection et la spécification des fibroses pulmonaires (en nid d'abeille et en verre dépoli).

L'échographie Doppler thoracique nous a permis de déceler 3 cas d'HTAP. Pour ces 3 cas nous avons examiné la véracité des facteurs prédictifs de l'HTAP proposés par la littérature, ces facteurs se sont révélés fondés.

Malgré la présence de l'atteinte rénale, aucun cas des crises rénales sévère n'a été enregistré, la prise en charge des malades par les IEC en serait un facteur explicatif.

### **Traitement et évolution**

Le traitement de choix dans les formes sévères était le Cyclophosphamide en bolus relayé par l'azathioprine dans 30,8% des cas .Une évolution favorable a été notée dans 53,8 % des cas. Les rechutes ont été notées dans 30,8 % des cas.

## **ABSTRACT**

Title: Systemic scleroderma: about 13 cases

President and rapporteur: Professor MOUDDEN MOHAMMED KARIM

Author: Ait Bassidi Assya

Keywords: Systemic Scleroderma, raynaud's syndrome visceral involvement, auto-antibodies, Cyclophosphamide, Immunosuppressants..

### **Introduction**

Systemic scleroderma is a rare autoimmune disease characterized by a continuous spectrum of conditions ranging from mild skin damage to severe systemic manifestations.

### **Goal of the study**

The objective of this study is to present the pathological profile of systemic scleroderma in a group of patients, to outline its therapeutic management and its evolution.

### **Material and methods**

The present work consists of a retrospective study on 13 cases of systemic scleroderma collected in the internal medicine department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes (HMMI). Through a 10-year follow-up, from January 2008 to September 2018, we set out to describe the epidemiological, clinical, biological, histological, therapeutic, and progressive characteristics of the different aspects of scleroderma.

### **Results**

In general, and despite the reduced size of our serie, our results have been found to be consistent with those of the literature.

The age of our patients varies between 26 and 77 years with an average of 51 years and a strong female predominance (84.6%). The average time to diagnosis

is estimated at 5.96 years  $\pm$  4.5 years.

In 53.2% of cases, the vascular symptomatology was the beginning of the disease. However, vasomotor disorders were the most common reason for hospitalization.

Clinically, skin damage is present in all patients. Raynaud's syndrome has a score of 92.3%. Next come rheumatologic involvement with 76,9 %, digestive involvement with 61.5%, pleuro-pulmonary involvement with 53.8%, cardiac involvement with 30, 8%,and renal involvement with 23,1 % .

Certain digestive manifestations such as GERD have lower rates than those in the literature, a result that we associate with the therapeutic management of patients by PPIs.

Antinuclear antibodies were positive in 76.9% of cases. The identification of these ANNs shows, in accordance with the literature, a high prevalence of Anti-Scl70 antibodies (46.2%) and a low detection of anti-centromere antibodies (7.7%). The counted rate of speckled aspects and that of centomeric aspects are in perfect adequacy with the estimated percentages of the corresponding antibodies.

High-resolution chest CT was effective in detecting and specifying pulmonary fibrosis (honeycomb and frosted glass).

Doppler chest ultrasound revealed 3 cases of PAH. For these 3 cases we examined the veracity of the predictive factors of PAH proposed by the literature, these factors proved to be well-founded.

Despite the presence of renal involvement, no case of severe seizures has been recorded, the management of patients by ACE inhibitors would be an explanatory factor.



### **Treatment and evolution**

The treatment of choice in severe forms was cyclophosphamide in bolus relayed by azathioprine in 30,8% of cases. A favorable development was noted in 53.8% of cases. Relapses were noted in 30.8% of cases.

## ملخص

**العنوان:** تصلب الجلد النظمي دراسة حول 13 حالة.

**الرئيس و المشرف:** الأستاذ مودن محمد كريم .

**المؤلف:** ايت باسيدي آسية.

### الكلمات الأساسية

تصلب الجلد النظمي، متلازمة رينود، الاضطرابات الحشوية، الأجسام المضادة الذاتية، سيكلوفوسفاميد، مثبطات المناعة.

### المقدمة

تصلب الجلد النظمي هو مرض مناعي ذاتي نادر يتميز بطيف مستمر من الحالات التي تتراوح من تلف الجلد البسيط إلى أعراض نظامية خطيرة.

### هدف الدراسة

الهدف من هذه الدراسة هو تقديم المظهر المرضي للتصلب الجلدي النظمي عند مجموعة من المرضى، ووصف إدارته العلاجية وتطوره.

### المواد والأساليب :

يشمل العمل الحالي دراسة استيعادية تهتم 13 حالة من حالات تصلب الجلد النظمي التي تم جمعها في قسم الطب الباطني في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس. من خلال متابعة لمدة 10 سنوات ، من يناير 2008 إلى سبتمبر 2018، حاولنا دراسة وصف الخصائص الوبائية والسرييرية والبيولوجية والنسجية والعلاجية والتطورية لمختلف جوانب تصلب الجلد.

### النتائج :

بشكل عام ، وعلى الرغم من صغر حجم سلسلتنا ، فإن النتائج المحصلة متناسقة مع تلك التي نشرها باحثون في دراسات أخرى.

يتراوح سن مرضانا بين 26 و 77 سنة بمتوسط 51 سنة وتشكل الإناث أغلبية الحالات (84.6% من النساء). ويقدر متوسط مدة التشخيص بـ 5.96 سنة ± 4.5 سنة.

في 53.2% من الحالات ، شكلت الأعراض الوعائية التمثه الأول للمرض. وكانت الاضطرابات الحركية الوعائية هي السبب الأكثر شيوعاً لاستشفاء المرضى.

لقد وجدنا أن جميع المرضى لديهم تصلب جلدي. حصلت متلازمة رينود على نسبة 92.3%. تأتي بعد

ذلك إصابة المفاصل بنسبة 76.9% ، إصابة الجهاز الهضمي بنسبة 61.5% ، الإصابة الرئوية بنسبة 53.8% ، الإصابة بالقلب بنسبة 30.8% . الإصابة الكلوية بنسبة 23.1% .

بعض المظاهر الهضمية مثل الارتجاع المعدي المريئي لديها معدلات أقل من تلك التي نشرها مؤلفون آخرون ، وهي نتيجة نربطها بالإدارة العلاجية للمرضى بواسطة مثبطات مضخة البروتون.

أظهرت التحليلات البيولوجية مضادات نوى الخلايا عند 76.9% من المرضى. يُظهر التعرف على هذه الأجسام وفقاً لمنشورات المؤلفين، انتشاراً كبيراً للأجسام مضادات التصلب الجلدي لـ (46.2%) واكتشافاً منخفضاً للأجسام المضادة للقسيم المركزي لـ (7.7%). المعدل المحسوب للجوانب المرقطة والجوانب المركزية هو في تطابق مثالي مع النسب المئوية المقدرة.

أظهر التصوير المقطعي للصدر دقة عالية وفعالية في الكشف عن التليف الرئوي وتحديد (قرص العسل والزجاج المصنفر)

كشفت الموجات فوق الصوتية دوبلر الصدري عن 3 حالات لفرط ضغط الدم الرئوي. بالنسبة لهذه الحالات الثلاث ، قمنا بفحص صحة العوامل التنبؤية التي اقترحتها الأدبيات ، أثبتت هذه العوامل أنها متطابقة.

على الرغم من وجود إصابة كلوية ، لم يتم تسجيل أي حالات نوبات شديدة. إدارة المرضى عن طريق مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين قد تكون عاملاً تفسيريًا.

### العلاج والتطور

كان العلاج المعتمد في الأشكال الحادة هو اعتماد جرعات وريدية شهرية من السيكلوفوسفاميدو مواصلة العلاج باستخدام الازاتيوبرين عند 30,8% من الحالات. لوحظ تطور إيجابي في 53.8% من الحالات. ولوحظت الانتكاسات في 30.8% من الحالات.

# ANNEXES

**Fiche d'exploitation (Annexe 1 )**➤ **Numéro dossier :**

Date d'hospitalisation :

Nom et Prénom du patient:

Sexe :                      Age :

Couverture Sociale :

➤ **Antécédents :**1. Personnels :Médicaux :

- Dysthyroïdie : ..... Oui  Non
- Autres pathologies auto-immunes : ..... Oui  Non
- Cancer associé ..... Oui  Non

Toxiques :Chirurgicaux :2. Familiaux :Sclero dermie systémique : ..... Oui  Non Maladie auto-immune : ..... Oui  Non 

Autres

➤ **Histoire de la maladie :**Circonstances de découverte :

1- Les premiers signes cliniques révélant la maladie

Atteinte cutanée : Atteinte articulée : 

Autre :

2- Date de début des signes évocateurs :

➤ **Données cliniques :**

- Signes généraux : Amaigrissement  ; Asthenie ; Conservation de l'état générale
- Examen dermatologique :
  - Phénomène de Raynaud :..... Oui  Non
  - Bilatéral :..... Oui  Non
  - Aspect de doigts boudinés :..... Oui  Non
  - Ulcères digitaux :..... Oui  Non
  - Cicatrice pulpaire déprimées :..... Oui  Non
  - Calcination sous cutanée :..... Oui  Non
  - Trouble de la pigmentation :..... Oui  Non
  - Sclérose limitée :..... Oui  Non
  - Sclérose cutanée diffuse :..... Oui  Non
  - Sclérose cutanée a concerné le visage : ..... Oui  Non
  - Sclérose cutanée a concerné le tronc : ..... . Oui  Non
  - Sclérose cutanée a concerné les parties principales des membres : Oui  Non
  - Aspect de peau indurée luisante : ..... Oui  Non
  - Aspect de sclérose cutanée en botte : ..... Oui  Non
  - Sclérodactylie :..... Oui  Non
  - Télangiectasies :..... Oui  Non
  - Syndrome sec :..... Oui  Non
- Les signes Respiratoire :
  - Dyspnée :..... Oui  Non
  - Stade de NVHA :.....
  - Syndrome de d'épanchement liquidien : ..... Oui  Non

- Syndrome de condensation :..... Oui  Non
- Syndrome de d'épanchement aérien :..... Oui  Non
- Les signes cardiaques :
  - HTA : .....Oui  Non
  - Les signes d'insuffisance cardiaque droite :... Oui  Non
  - Les troubles du rythme : ..... Oui  Non
  - Dysfonction systolique : .....Oui  Non
  - Péricardite :..... Oui  Non
  - Myocardite : .....Oui  Non
- Signes digestifs :
  - Dysfalgie :..... Oui  Non
  - Odynophagie : .....Oui  Non
  - RGO : .....Oui  Non
  - Estomac pastèc :..... Oui  Non
  - Epi gastralgies :..... Oui  Non
  - Trouble de transit :..... Oui  Non
  - Malabsorption :..... Oui  Non
  - Hémorragie digestive :..... Oui  Non
  - Incontinence fécale :..... Oui  Non
- Signe Articulaires :
  - Arthralgies : Mécanique Inflammatoire
  - Déformation des doigts et des orteils : Oui  Non
  - Synovites Oui  Non
  - Rétraction tendineuse Oui  Non
  - Myalgie Oui  Non

- Signes Rénaux :

- Altération de la fonction rénale Oui  Non
- Protéinurie positive Oui  Non
- Crise rénale sclérodermique Oui  Non

- Signes neurologiques :

- Asymptomatique Oui  Non
- Crises comitiales Oui  Non
- Troubles psychiatriques Oui  Non
- Déficit central Oui  Non

- **Les données paraclinique :**

- **Biologiques :**

- Hémogramme :

- Normal Oui  Non
- Anémie microcytaire  normochrome  autres

- Thrombopénie  lymphopénie  leucopénie

- Bilan d'inflammation :

- Vs accéléré  CRP augmentée

- EPP d'aspect inflammatoire Oui  Non

- Bilan Rénal :

- Urée >0,4 Oui  Non

- Créat élevée Oui  Non

- Protéinurie des 24h positive Oui  Non

- ECBU stérile  infection urinaire

- Bilan d'hépatique normal  cytolyse  autres



- Bilan d' hémostase            normal             troubles d'hemostase
- Bilan thyroïdien                    normal            anomalies :.....
- CPK                                    normal             augmentés
- Sérologie : HIV,HVB,HVC ,syphilis    normal             Anomalies :.....
- **Bilan immunologique :**
- Ac anticentromère                                                Ac antiscl70
- Ac antinucléaires                                                type :.....            Titre :.....
- Ac anti ARN polymérase III
- AC anti SSA/SSB
- Ac anti DNA Natif
- Ac anti-Pm/ScL
- AC anti-RNP/Sm
- Autres :.....
- **Bilan Radiologique :**
- Rx Thorax: anomalies trouvées : .....                                    EFR:.....
- TDM thoracique :résultat :.....
- Echocoeur / doppler .....
- Fibroscopie œsogastroduodéal : .....
- Manométrie œsophagienne :.....
- Echographie abdominale :.....
- Electromyogramme :
- Capillaroscopie unguéale : .....
- **Biopsie :**
- Cutanée :.....
- Musculaire :.....
- Des glandes salivaires :.....

➤ **Association de la sclérodémie avec une Autre pathologie :.....**

Dermatomyosite : Oui  Non  , thyroïdite : Oui  Non  ,

Polyarthrite rhumatoïde : Oui  Non  , autres :.....

➤ **traitement**

○ cyclophosphamide Oui  Non

○ azathioprine Oui  Non

○ colchicine Oui  Non

○ méthotrexat Oui  Non

○ corticotérapie générale Oui  Non

○ mycophénolate mofétil Oui  Non

○ antagonistes de récepteurs de l'endothéline Oui  Non

○ inhibiteurs calciques Oui  Non

○ Inhibiteurs de la pompe à proton Oui  Non

○ Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 Oui  Non

○ Autres :.....

➤ **Evolution sous traitement :**

Amélioration Oui  Non

Rechute Oui  Non

Symptômes :.....

Complications Oui  Non

➤ **Traitement des rechutes / complication :**

Type du traitement administré : .....

**Annexe2 :****Tableau 43: Recommandations de traitement de la sclérodémie selon le****PNDS 2017 [606]**

<b>Manifestations</b>	<b>Traitement</b>
<b>Atteinte vasculaire périphérique</b>	Inhibiteurs calciques analogues de la Prostacycline antagonistes des récepteurs A et B de l'endothéline : BOSENTAN (prévention de la survenue de nouvelles ulcérations digitales) Inhibiteurs de la 5 – phosphodiesterase : SILDENAFIL (cicatrisation des ulcérations digitales) ; Antiagrégants plaquettaires à discuter si macroangioanopathie
<b>Atteinte cutanée</b>	METHOTREXATE MMF Cyclophosphamide Intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques si forme diffuse sévère et évolutive après validation de l'indication en RCP
<b>Atteinte articulaire</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens si pas d'atteinte digestive haute corticoïde à faible dose ( $\leq 10$ mg/j) METHOTREXATE LEFLUNOMIDE Traitements biologiques ciblés seulement si polyarthrite réfractaire : BATACEPT, RITUXIMAB, TOCILIZUMAB
<b>Myopathie inflammatoire</b>	Corticothérapie orale METHOTREXATE Immunoglobulines intraveineuse
<b>Pneumopathie infiltrante diffuse</b>	MMF Cyclophosphamide, relai AZATHIOPRINE ou MMF Corticothérapie à faible dose (10 à 15 mg mg/j) (discutée) Oxygénothérapie RITUXIMAB ; Transplantation pulmonaire
<b>Hypertension artérielle pulmonaire</b>	Oxygénothérapie diurétiques Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : BOSENTAN, AMBRISANTAN inhibiteurs de la 5 — Phosphodiesterase : SILDENAFIL, TADALAFIL Analogues prostacyclines : TREPROSTINIL, EPOPROSTENOL agonistes de Récepteurs de la Prostacycline : SELEXIPAG Atrioseptostomie Transplantation pulmonaire ou cœurs-poumons
<b>Cœur</b>	Inhibiteurs calciques inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine diurétique Antiarythmiques Défibrillateur

	implantable/pacemaker parfois immunosuppresseur si myocardite Transplantation cardiaque
<b>Crise rénale</b>	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Inhibiteurs calcique par voie intraveineuse Épuration extra rénale Transplantation rénale
<b>Atteinte digestive</b>	Œsophage : inhibiteurs de la pompe à protons, Prokinétiques (Métoclopramide, Domperidone) Estomac : inhibiteurs de la pompe à protons, Erythromycine (125 à 250 mgx2/j), Acide clavulanique, Prokinétique (METOCLOPRAMIDE, METOPIMAZINE) grêle : si troubles moteurs et/ou pseudo-obstruction intestinale, Octréotide (50 à 100 µg/j) Colique : si constipation, alimentation équilibrée en fibres et en mucilages, hydratation satisfaisante, activités physiques régulières, laxatives et lavements évacuateurs, Prokinétiques pour une durée limitée (METOCLOPRAMIDE, DOMPERIDONE) Alimentation entérale et parentérale : en cas d'atteinte sévère du grêle ou troubles de la déglutition Pullulation microbienne du grêle : antibiothérapie séquentielle (3 antibiotiques parmi AMOXICILLINE, METRONIDAZOLE, FLUROQUINOLONES, GENTAMICINE...)

# BIBLIOGRAPHIE

**[1] Didier K, et al.**

Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques.

Rev Med Interne (2019), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.05.016>

**[2] Ranque B, Mouthon L.**

Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A311–8.

**[3] Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD.**

Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts.

*Arthritis Rheum* 2001;44: 1359–62.

**[4] Yannick Allanore, Julien Wipff, André Kahana, Catherine Boileaub.**

Génétique de la sclérodémie systémique *Revue du Rhumatisme* Volume 74, Issue 12, December 2007, Pages 1247–1253.

**[5] Feghali–Bostwick C, Medsger TA, 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(7):1956–63.

**[6] Altorok N, Kahaleh B.**

Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015;37(5):453–62.

**[7] B. Devulder, B. Plouvier, J. C. Martin, et L. Lenoir**

« The association: scleroderma–silicosis or Erasmus’ syndrome (author’s transl)  
» *Nouv Presse Med*, vol. 6, no 32, p. 2877–2879, oct. 1977.

**[8] Fubini B, Hubbard A.**

Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis.

*Free Radic Biol Med* 2003;34(12):1507–16.

**[9] M. Rubio–Rivas, R. Moreno, et X. Corbella.**

« Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis » Clin. Rheumatol., vol. 36, no 3, p. 569–582, mars 2017.

**[10] Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al.**

Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a meta-analysis of case-control studies.

J Rheumatol 2007;34(1):97–103.

**[11] Aryal BK, Khuder SA, Schaub EA.**

Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. Am J Ind Med 2001;40:271–4.

**[12] Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al.**

Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a meta-analysis of case control studies.

J Rheumatol 2007;34:97–103.

**[13] Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS.**

Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases.

N Engl J Med 2000;342(11):781–90.

**[14] Muryoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, Cram DS, Harrison LC, Sasaki T, et al.**

Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes.

J Exp Med 1992;175(4):1103–9.

**[15] Lunardi C, Bason C, Navone R, Millo E, Damonte G, Corrocher R, et al.**

Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells.

Nat Med 2000;6(10):1183–6.

- [16] Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, Navone R, Tamassia N, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemicsclerosis: a gene array approach. *PLoS Med* 2006;3(1):665.
- [17] Zakrzewska K, Corcioli F, Carlsen KM, Giuggioli D, Fanci R, Rinieri A, et al. Human parvovirus 368 (B19V) infection in systemic sclerosis patients. *Intervirology*. 2009; 52(5): p. 279–82.
- [18] Marie I, Ducrotté P, Denis P, Menard J–F, Levesque H. Small intestinal bacteria lover growth in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2009;48(10):1314–9.
- [19] Rosser EC, Mauri C. A clinical update on the significance of the gut microbiotain systemic autoimmunity. *J Autoimmun* 2016;74:85–93.
- [20] Volkmann ER, Chang Y–L, Barroso N, Furst DE, Clements PJ, Corn AH, et al. Association of systemic sclerosis with a unique colonic microbial consortium. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68(6):1483–92.
- [21] Volkmann ER, Hoffmann–Vold AM, Chang YL, et al. Systemic sclerosis is associated with specific alterations in gastrointestinal microbiota in two independent cohorts. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000134.
- [22] Andréasson K, Alrawi Z, Persson A, Jönsson G, Marsal J. Intestinal dysbio–sis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal andextraintestinal features of disease. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):278.



**[23] Launay D, Sobanski V.**

Dépistage de l'hypertension pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique : une stratégie optimale encore à définir.

Rev MedInterne 2017;38(8):499–501.

**[24] Guillevin L, Mouthon L.**

Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 2015;41(3):475–88.

**[25] Matucci–Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM.**

Review: Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease.

Arthritis & Rheumatism. 2013 Aug 1; 65(8): p. 1953–1962.

**[26] Allanore Y, Avouac J, Kahan A.**

Atteinte endothéliale de la sclérodémie systémique.

In: Sclérodémies. 2ème édition. Paris: Med–Line éd.; 2011. p. 177–89.

**[27] Fleischmajer R, Perlish JS, Shaw K, Pirozzi DJ.**

Skin Capillary Changes in Early Systemic Scleroderma: Electron Microscopy and in Vitro Autoradiography With Tritiated Thymidine.

Archives of dermatology. 1976; 112(11): p. 1553–1557.

**[28] Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T.**

Scleroderma.

N Engl J Med. 2009 May 7;360(19):1989–2003.

**[29] Andrigueti FV, Arismendi MI, Ebbing PCC, Kayser C.**

Decreased numbers of endothelial progenitor cells in patients in the early stages of systemic sclerosis.

Microvasc Res 2015;98:82–7.

**[30] Avouac J, Juin F, Wipff J, Couraud PO, Chiocchia G, Kahan A, et al.**

Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: association with disease severity.

Ann Rheum Dis 2008;67(10):1455–60.

**[31] Zhu S, Evans S, Yan B, Povsic TJ, Tapson V, Goldschmidt–Clermont PJ, et al.**

Transcriptional regulation of Bim by FOXO3a and Akt mediates sclero–derma serum–induced apoptosis in endothelial progenitor cells.

Circulation 2008;118(21):2156–65.

**[32] Avouac J, Cagnard N, Distler JH, Schoindre Y, Ruiz B, Couraud PO, et al.**

Insights into the pathogenesis of systemic sclerosis based on the gene expression profile of progenitor–derived endothelial cells.

Arthritis Rheum 2011;63(11):3552–62.

**[33] Servettaz A, Agard C, Tamby MC, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L.**

Physiopathologie de la sclérodémie systémique : état des lieux sur une affection aux multiples facettes.

Presse Médicale. 2006 décembre ;35(12, Part 2) :1903–15.

**[34] Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, et al.**

Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers.

Arthritis Res 2002;4(6):R11.

**[35] Bielecki M, Kowal K, Lapinska A, Chwiesko–Minarowska S, Chyczewski L, Kowal–Bielecka O.**

Peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis spontaneously secrete increased amounts of vascular endothelial growth factor (VEGF) already in the early stage of the disease.

Advances in Medical Sciences. 2011 Dec; 56(2): p. 255–263.

**[36] Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, et al.**

Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis.

Circ Res 2004;95:109–16.

**[37] DEL PAPA N, QUIRICI N, SCAVULLO C, GIANELLI U, CORTI L, VITALI C, et al.**

Antiendothelial Cell Antibodies Induce Apoptosis of Bone Marrow Endothelial Progenitors in Systemic Sclerosis.

The Journal of Rheumatology. 2010 Oct 1; 37(10): p. 2053–2063.

**[38] Ramos PS, Silver RM, Feghali–Bostwick CA.**

Genetics of systemic sclerosis: recent advances. Curr Opin Rheumatol 2015;27(6):521–9.

**[39] Pannu J, Trojanowska M.**

Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma.

Current opinion in rheumatology. 2004 Nov; 16(6): p. 739–45.

**[40] Claman HN, Giorno RC, Seibold JR.**

Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma. The myth of the « uninvolved skin ».

Arthritis Rheum 1991;34(12):1495–501.

**[41] 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.

**[42] Rajkumar VS, Howell K, Csiszar K, Denton CP, Black CM, Abraham DJ.**

Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis.

Arthritis Res Ther 2005;7(5):R1113–23.

**[43] Manetti M. Fli1 .**

deficiency and beyond: a unique pathway linking peripheral vasculopathy and dermal fibrosis in systemic sclerosis. Exp Dermatol

2015;24(4):256–7.

**[44] Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al.**

Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. N Engl

**J Med 2006;354(25):2667–76**

**[45] Marangoni RG, Korman BD, Wei J, et al.**

Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors.

Arthritis Rheum 2015 ; 67 : 1062–73.

**[46] Cotton SA, Herrick AL, Jayson MI, Freemont AJ.**

TGF beta – a role in systemic sclerosis?

J Pathol 1998;184(1):4–6.

**[47] Abraham D.**

Connective tissue growth factor: growth factor, matricellular organizer, fibrotic biomarker or molecular target for anti-fibrotic therapy in SSc?

Rheumatol Oxf Engl 2008;47(Suppl 5):v8–9

**[48] Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M**

Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype.

J Invest Dermatol 1998;110(1):47–51.

**[49] Mouthon L.**

Sclérodémie systémique : de la physiopathologie au traitement.

Rev Médecine Interne. 2007 Dec;28, Supplement 4:S266–72.

**[50] Mori Y, Chen S–J, Varga J.**

Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts.

Arthritis Rheum 2003;48(7):1964–78.

**[51] van der Slot AJ, Zuurmond A–M, Bardoel AFJ, Wijmenga C, Pruijs HEH, Sillence DO, et al.**

Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis.

J Biol Chem 2003;278(42):40967–72.

**[52] Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL.**

Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts.

Arthritis Rheum

2001;44(7):1667–76

**[53] Parel Y, Aurrand–Lions M, Scheja A, Dayer J–M, Roosnek E, Chizzolini C.**

Presence of CD4+ CD8+ double-positive T cells with very high interleukin–4 production potential in lesional skin of patients with systemic sclerosis.

Arthritis Rheum 2007;56(10):3459–67.

**[54] McGaha T, Saito S, Phelps RG, Gordon R, Noben–Trauth N, Paul WE, et al.**

Lack of skin fibrosis in tight skin (Tsk) mice with targeted mutation in the interleukin–4R alpha and transforming growth factor–beta genes.

J Invest Dermatol 2001;116(1):136–43.

**[55] Ong C, Wong C, Roberts CR, Teh HS, Jirik FR.**

Anti-IL-4 treatment prevents dermal collagen deposition in the tight-skin mouse model of scleroderma.

Eur J Immunol 1998;28:2619-29.

**[56] : 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.

**[57] Chizzolini C, Parel Y, Scheja A, Dayer JM.**

Polarized subsets of human T-helper cells induce distinct patterns of chemokine production by normal and systemic sclerosis dermal fibroblasts.

Arthritis Res Ther 2006;8(1):R10.

**[58] Brentnall TJ, Kenneally D, Barnett AJ, de Aizpurua HJ, Lolait SJ, Ashcroft R, et al.**

Autoantibodies to fibroblasts in scleroderma..

J Clin Lab Immunol 1982;8(1):9-12

**[59] Fineschi S, Goffin L, Rezzonico R, Cozzi F, Dayer J-M, Meroni PL, et al.**

Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis induce fibroblasts to produce profibrotic chemokines, with partial exploitation of toll-like receptor 4.

Arthritis Rheum 2008;58(12):3913-23.

**[60] Wermuth PJ, Carney KR, Mendoza FA, Piera-Velazquez S, Jimenez SA.**

Endothelial cell-specific activation of transforming growth factor-signaling in mice induces cutaneous, visceral, and microvascular fibrosis.

Lab Investig J Tech Methods Pathol 2017;97(7):806-18.

**[61] Maurer B, Distler A, Suliman YA, Gay RE, Michel BA, Gay S, et al.**

Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis 2014;73(10):1880–7.

**[62] Manetti M, Romano E, Rosa I, Guiducci S, Bellando–Randone S, De Paulis A, et al.**

Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis 2017;76(5):924–34.

**[63] Yannick Allanore**

Physiopathologie de la sclérodémie systémique

Med Sci. Volume 32, Number 2, Février 2016 :183 – 191

**[64] Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefèvre G, Labalette M, Forestier A, et al.**

Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis.

Rev Med Interne 2017;38(2):113–24.

**[65] Soto L, Ferrier A, Aravena O, Fonseca E, Berendsen J, Biere A, et al.**

Systemic Sclerosis patients present alterations in the expression of molecules involved in B-Cell regulation.

Front Immunol 2015;6:496.

**[66] Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, Kodera M, Takehara K, Sato S.**

Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: Enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes.

Arthritis Rheum. 2005; 54 (1): 192–201.

**[67] Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wan Z, Alarcon GS, Fessler BJ et al.**

Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus.

J Immunol. 2001; 166: 6–10.

**[68] Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P et al.**

Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome.

J Clin Invest. 2002; 109: 59–68.

**[69] Lanteri A, Sobanski V, Langlois C, Lefèvre G, Hauspie C, Sanges S, et al.**

Serum free light chains of immunoglobulins as biomarkers for systemic sclerosis characteristics, activity and severity.

Autoimmun Rev 2014;13(9):974–80.

**[70] Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, Tanaka C, Kumada S, Ogawa F, et al.**

Elevated serum APRIL levels in patients with systemic sclerosis: distinct profiles of systemic sclerosis categorized by APRIL and BAFF.

J Rheumatol 2007;34(10):2056–62.

**[71] Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz J–D, Uchida J, Fujimoto M, et al.**

B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis.

Am J Pathol 2006;169(3): 954–66

**[72] Saito E, Fujimoto M,**

Hasegawa M, Komura K, Hamaguchi Y, Kaburagi Y et al.

CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse.

J Clin Invest. 2002; 109 (11): 1453–62.

**[73] 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.



**[74] Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Rodnan GP.**

Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations.

Arthritis Rheum 1984;27(6):645-53

**[75] Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD,**

Oligoclonal T. cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis.

J Immunol Baltim Md 1950 2002;168(7):3649-59.

**[76] Sunderkötter C, Riemekasten G.**

Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis.

Rheumatol Oxf Engl 2006;45(Suppl 3):iii33-5.

**[77] Xing X, Yang J, Yang X, Wei Y, Zhu L, Gao D, et al.**

IL-17A induces endothelial inflammation in systemic sclerosis via the ERK signaling pathway.

PLoS One 2013;8(12):e85032.

**[78] Rodríguez-Reyna TS, Furuzawa-Carballeda J, Cabiedes J, Fajardo-Hermosillo LD, Martínez-Reyes C, Díaz-Zamudio M, et al.**

Th17 peripheral cells are increased in diffuse cutaneous systemic sclerosis compared with limited illness: a cross-sectional study.

Rheumatol Int 2012;32(9):2653-60.

**[79] Mavalía C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino AM, Pignone A, Emmi L, et al.**

Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. The American journal of pathology. 1997 Dec; 151(6): p. 1751-8.

**[80] Ishikawa O, Ishikawa H.**

Macrophage infiltration in the skin of patients with systemic sclerosis.

J Rheumatol 1992;19(8):1202-6.

**[81] Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG.**

Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis.

Am Rev Respir Dis 1985;131(4):612-7.

**[82] 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

**[83] Seibold JR, Giorno RC, Claman HN.**

Dermal mast cell degranulation in systemic sclerosis.

Arthritis Rheum. 1990; 33 (11): 1702-9.

**[84] Yamamoto T, Takahashi Y, Takagawa S, Katayama I, Nishioka K.**

Animal model of sclerotic skin. II. Bleomycin induced scleroderma in genetically mast cell deficient WBB6F1-W/W(V) mice.

J Rheumatol 1999;26(12):2628-34.

**[85] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M.**

The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization.

Trends Immunol 2004;25(12):677-86.

**[86] Lescoat A, Ballerie A, Jouneau S, Fardel O, Vernhet L, Jégo P, et al.**

M1/M2 polarisation state of M-CSF blood-derived macrophages in systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis 2018

**[87] Barnes TC, Spiller DG, Anderson ME, Edwards SW, Moots RJ.**

Endothelial activation and apoptosis mediated by neutrophil-dependent interleukin 6 trans-signalling: a novel target for systemic sclerosis?

Ann Rheum Dis 2011;70(2):366-72

**[88] R. Klii \*, I. Chaaben , M. Kechida , M. Bennaser , S. Hamami , S. Arfa , I. Khochtali**

Phénomène de Raynaud au cours de la sclérodémie systémique (étude multicentrique)

La Revue de médecine interne 37 (2016) 228-A267

**[89] M. Bennaser , F. Jaziri, M. El Euch , W. Skouri ,M. Mahfoudhi , S. Turki , K. Ben**

Abdelghani , T. Ben Abdallah

Phénomène de Raynaud au cours de la sclérodémie systémique.

La Revue de médecine interne 38S (2017) 196-335

**[90] Pope JE.**

The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach.

Drugs 2007;67(4):5 17-25.

**[91] E. Hachulla , D. Launay**

Sclérodémie systémique

EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 479-500

**[92] J.-M. Bonnetblanc**

Item 327 — Phénomène de Raynaud

Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 139, Issue 11, Supplement,

October 2012, Page 90

**[93] Allanore Y**

Syndrome de Raynaud et diagnostic précoce de sclérodémie systémique

realites cardiologiques numéro 277 Mai 2011

**[94] Michaud M, et al.**

Mise au point sur les sclérodémies très précoces et précoces.

Rev Med Interne (2019), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.327>

**[95] Bennaser , F. Jaziri , A. Benjazia , S. Wafa , K. Ben Abdelghani , T. Sami**

Les troubles trophiques au cours de la sclérodémie systémique et leurs facteurs prédictifs d'apparition

La Revue de médecine interne 37 (2016) 228–A267.

**[96] W. Bouissar , F.Z. Alaoui , M. Moudatir , K. Echchilali ,H. El Kabli**

L'atteinte cutanéomuqueuse de la sclérodémie : étude de 142 cas

La Revue de médecine interne 36S (2015) 163–272.

**[97] A.Diop, F.Ly, S.Diadie, M.Ndiaye, M.T.Ndiaye, M.Diallo, et al.**

Sclérodémie systémique sur peau noire : une série de 117 cas.

Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 141, Issue 12, Supplement, December 2014, Page S470.

**[98] A.–S. Darrigade , A.–L. Védie , C. Gauthier , M. Cario–André ,A. Taieb , M.–E.**

Truchetet ,et al.

Plaques hyperpigmentées sans sclérose cutanée : un signe majeur révélant une sclérodémie systémique : présentation de deux cas.

Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 141, Issue 12, Supplement, December 2014, Pages S421–S422.

**[99] D. Dutta D, Das RN, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S.**

Idiopathic hypoparathyroidism and systemic sclerosis: An association likely missed.

Indian journal of endocrinology and metabolism. 2012 Dec; 16(Suppl 2): p. S396–8.

**[100] Jagadish R, Mehta DS, Jagadish P.**

Oral and periodontal manifestations associated with systemic sclerosis: A case series and review.

Journal of Indian Society of Periodontology. 2012 Apr; 16(2): p. 271.

**[101] Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al.**

Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies.

J Rheumatol 1993;20:1892-6

**[102] Jérôme Avouac , André Kahan , Yannick Allanore**

Sclérodémie systémique : critères diagnostiques et de suivi.

Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 103-107.

**[103] Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al.**

Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. The Journal of rheumatology. 2007 Dec; 34(12): p.2423-30.

**[104] Luc Mouthon**

L'atteinte de la main dans la sclérodémie systémique

La Presse Médicale Volume 42, Issue 12, December 2013, Pages 1616-1626

**[105] Steen V, Denton CP, Pope JE, et al.**

Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis.

Rheumatology 2009;48:19-24.

**[106] Denton CP, Krieg T, Guillemin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, et al.**

Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry.

Annals of the Rheumatic Diseases. 2012 May; 71(5): p. 718-721.

**[107] Catherine Lok a,\* , Magali Ségard.**

Prise en charge des nécroses cutanées de la sclérodémie systémique.

Revue du rhumatisme monographies 78 (2011) 193–196.

**[108] Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, et al.**

Capillaroscopic skin ulcer risk index:a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosispatients.

Arthritis Rheum 2009;61:688–94.

**[109] A.Abdelmouttalib .SialitiL. Benzekri**

Calcinose cutanée universelle sur maladie lupique.

Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Volume 144, Issue 12, Supplement, December 2017, Page S303.

**[110] Czirjak L, Foeldvari I, Muller–Ladner U.**

Skin involvement in systemic sclerosis..

Rheumatology (Oxford) 2008;47(Suppl. 5):v44–5.

**[111] Nitsche A.**

Raynaud, Digital Ulcers and Calcinosis in Scleroderma.

Reumatología Clínica (English Edition). 2012 Sep 1; 8(5): p. 270–277.

**[112] S. Josse , C. Deligny , L. Mouthon , S. Berthier , M. Andre , C. Agard , et al.**

Caractéristiques des calcinoses extradigitales sous au cours de la sclérodémie systémique

La Revue de médecine interne 37 (2016) 149–227

**[113] S. Josse, C. Deligny , L. Mouthon , S. Berthier , M. Andre , C. Agard ,et al .**

Caractéristiques des calcinoses extra–digitales sous au cours de la sclérodémie systémique.

La Revue de médecine interne 38S (2017) 136–196.

**[114] CHARLOTTE HURABIELLE, JEROME AVOUAC, GEMMA LEPRI, TULLIA ^ DE RISI, ANDRE KAHAN, AND YANNICK ALLANORE.**

Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease.

Arthritis Care & Research Vol. 68, No. 7, July 2016, pp 1021–1027.

**[115] Reveille JD, Fischbach M, McNearney T et al.**

Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical sociodemographic, serologic and immunogenetic determinants.

Semin Arthritis Rheum 2001;30:332–346.

**[116] Ferry C, Valentini G, Cozzi F et al.**

Systemic sclerosis :demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 italian patients.

Medicine(Baltimore)2002;81:139–153.

**[117] Hetzer S, Buhren BA, Schrupf H, Bölke E, Meller S, Kammers K, et al.**

Retrospective analysis of the frequency of centrofacial telangiectasia in systemic sclerosis patients treated with bosentan or ilomedin.

European journal of medical research. 2014 Jan 10; 19(1): p. 2

**[118] Marc Stelle, Carlo Chizzolini .**

Manifestations digestives de la sclérodémie.

Rev Med Suisse 2014; volume 10. 860–863.

**[119] Bouomrani Salem, , Bel Hadj Ali Rim, Ben Khoud Sihem, Béji Maher**

Manifestations bucco-dentaires de la sclérodémie systémique

Pan Afr Med J. 2013; 16: 114.

[120] R. Ben Salah ,\*, I. Chabchoub , F. Frikha , D. Chebbi , F. Rekik ,C. Turki , et al.

Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique : une série de 77 cas.

La Revue de médecine interne 38S (2017) 196–335.

[121] Forbes A, Marie I.

Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis.

Rheumatology. 2009 Jun 1; 48(Supplement 3): p. iii36–iii39.

[122] B. Granel , V. Ernest , B. D'andréa , C. Mettler , S. Gentile , E. Jouve , M.C. Morin , R. Saglio , et al .

Enquête digestive auprès des patients souffrant de sclérodémie adhérents à l'Association des sclérodermiques de France (ASF)

La Revue de médecine interne 38S (2017) 115–195

[123] Tian XP, Zhang X.

Gastrointestinal complications of systemic sclerosis.

World journal of gastroenterology. 2013 Nov 7; 19(41): p. 7062–8.

[124] : Isabelle Marie

Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique

Presse Med. 2006; 35: 1952–65

[125] R. Kllii , I. Chaabene ,\*, M. Hafsa , M. Kechida , R. Mesfar , M. Bennisser , et al.

Atteintes digestives au cours de la sclérodémie systémique : données d'une étude multicentrique

La Revue de médecine interne 38S (2017) 196–335. Doi :

10.1016/j.revmed.2017.10.176



**[126] Poirier TJ, Rankin GB.**

Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma based on a review of 364 cases.

Am J Gastroenterol. 1972; 58: 30–44.

**[127] Akesson WA, Wollheim FA.**

Organ manifestations in 100 patients with progressive systemicsclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma.

Br J Rheumatol. 1989; 28: 281–6.

**[128] Wegener M, Adamek RJ, Wedmann B, Jergas M, Altmeyer P.**

Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine inpatients with progressive systemic sclerosis.

Dig Dis Sci. 1994; 39: 2209–15

**[129] M. Bennaser , F. Jaziri , W. Skouri ,\*, M. Elleuch , M. Madiha , T. Sami , K. Ben Abdelghani , T. Ben Abdallah.**

Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique

La Revue de médecine interne 38S (2017) 197–312

**[130] Lock G, Holstege A, Lang B, et al.**

Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis.

Am J Gastroenterol 1997;92:763–7.

**[131] Kumar S, Singh J, Rattan S, et al.**

Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis.

Aliment Pharmacol Ther 2017;45(7):883–98.

**[132] Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P.**

Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis.

Semin Arthritis Rheum. 1994; 24: 29–39

**[133] Sjögren RW.**

Gastrointestinal motility disorders in scleroderma.

Arthritis Rheum. 1994; 37: 1265–82.

**[134] Sjögren RW.**

Gastrointestinal features of scleroderma.

Curr Opin Rheumatol 1996; 8: 569–75.

**[135] Hansi N, Thoua N, Carulli M, et al.**

Consensus best practice pathway of the UKscleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis.

Clin Exp Rheumatol 2014;32(6 Suppl 86):S-214–21.

**[136] Tracy M. Frech, MD, MSa,\*, Diane Mar, MD**

Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis.

Rheum Dis Clin N Am 44 (2018) 15–28.

**[137] Miller JB, Gandhi N, Clarke J, McMahan Z.**

Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update.

J Clin Rheumatol. 2018;24(6):328–37.

**[138] Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W.**

Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms.

Rheumatol Int. 2012;32(1):165–8.

**[139] H. Watanabe.**

Gastrointestinal Involvement of Systemic Sclerosis.

Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Rheumatic Diseases. March 2019 pp 123–136.

**[140] A.B. Shreiner\* and D. Khanna.**

Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis.

Handbook of Systemic Autoimmune Diseases Volume 13, 2017, Pages 243–261.

**[141] Arif T, Masood Q, Singh J, Hassan I.**

Assessment of esophageal involvement in systemic sclerosis and morphea (localized scleroderma) by clinical, endoscopic, manometric and pH metric features: a prospective comparative hospital based study.

BMC Gastroenterol 2015;15:24.

**[142] Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, Giani I, Bruni C, Blagojevic J, et al.**

Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre.

Ann Rheum Dis 2015;74(1):124–8.

**[143] Savarino E, Mei F, Parodi A, Ghio M, Furnari M, Gentile A, et al.**

Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis.

Rheumatology (Oxford) 2013;52(6):1095–100

**[144] Carlson DA, Crowell MD, Kimmel JN, et al.**

Loss of peristaltic reserve, determined by multiple rapid swallows, is the most frequent esophageal motility abnormality in patients with systemic sclerosis.

Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14(10):1502–6.

**[145] Richardson C, Agrawal R, Lee J, et al.**

Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: a cross-sectional study.

Semin Arthritis Rheum 2016;46(1):109–14

**[146] Vischio J, Saeed F, Karimedдини M, Mubashir A, Feinn R, Caldito G, et al.**

Progression of esophageal dysmotility in systemic sclerosis.

J Rheumatol 2012;39(5):986e91.

**[147] White SB, Levine MS, Rubesin SE, Spencer GS, Katzka DA, et al.**

The Small-Caliber Esophagus: Radiographic Sign of Idiopathic Eosinophilic Esophagitis.

Radiology. 2010; 256:127-134.[PubMed: 20505062]

**[148] Isabel M. McFarlane\*, Manjeet S. Bhamra, Alexandra Kreps, Sadat Iqbal, Firas Al-Ani, et al .**

Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis.

Rheumatology (Sunnyvale). 2018; 8(1): 235.

**[149] Alastal Y, Hammad TA, Renno A, Khalil B, Pierre J, et al.**

Gastrointestinal manifestations associated with systemic sclerosis: results from the nationwide inpatient sample.

Ann Gastroenterol. 2017; 30:498-503. [PubMed: 28845104]

**[150] Braun-Moscovici Y, Brun R, Braun M.**

Systemic Sclerosis and the Gastrointestinal Tract-Clinical Approach.

Rambam Maimonides Med J. 2016; 7:e0031.

**[151] Gyger G, Baron M.**

Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management.

Rheum Dis Clin North Am. 2015; 41:459-473. [PubMed: 26210129]

**[152] Tiev KP, Cabane J.**

Digestive tract involvement in systemic sclerosis.

Autoimmun Rev. 2011;11(1):68-73.

**[153] Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, et al.**

Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis.

Arthritis Rheum. 2005;52(9):2882-8

**[154] Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna 585.**

Management of gastrointestinal involvement in scleroderma.

Curr Treatm Opt Rheumatol. 2015; 1:82–105. [PubMed: 26005632]

**[155] Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, et al.**

Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study.

Rheumatology (Oxford). 2011; 50:1440–1444. [PubMed: 21415021]

**[156] Parasa S, Sharma P.**

Complications of gastro-oesophageal reflux disease.

Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27(3):433e42

**[157] Spechler SJ, Souza RF.**

Barrett's esophagus.

N Engl J Med 2014;371(9):836e45.

**[158] Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, et al.**

Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis.

Presse Med. 2014; 43:e279–e291. [PubMed: 25179275]

**[159] Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, Furst DE, Clements PJ, et al.**

Esophagitis in scleroderma. Prevalence and risk factors.

Gastroenterology. 1987; 92:421–428. [PubMed: 3491774]

**[160] Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF.**

American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease.

Gastroenterology 2008;135(4):1392–413. 413 664–668.

**[161] Committee ASoP, Pasha SF, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al.**

The role of endoscopy in the evaluation and management of dysphagia..

Gastrointest Endosc 2014;79(2):191e201.

**[162] Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Parodi A, et al.**

Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring.

Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179:408–413. [PubMed: 19096004]

**[163] Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, et al.**

Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis..

Arthritis Rheum. 2001; 45:346–354. [PubMed: 11501722]

**[164] Bajraktari IH, Kryeziu A, Sherifi F, Bajraktari H, Lahu A, et al.**

Oral manifestations of Systemic Sclerosis and Correlation with anti-Topoisomerase I Antibodies (SCL-70). Med Arch. 2015;

69:153–156. [PubMed: 26261381]

**[165] Crincoli V, Fatone L, Fanelli M, Rotolo RP, Chialà A, et al.**

Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study.

Int J Mol Sci. 2016; 17:E1189. [PubMed: 27455250]

**[166] Jung S, Martin T.**

The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management.

Oral Dis. 2017; 23:424–439. [PubMed: 27196369]

**[167] Veale BJ, Jablonski RY, Frech TM, et al.**

Orofacial manifestations of systemic sclrosis.

Br Dent J 2016;221(6):305–10.

**[168] Frech TM, Pauling JD, Murtaugh MA, et al.**

Sublingual abnormalities in system sclerosis.

J Clin Rheumatol 2016;22(1):19–21.

**[169] Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher–Lavenu MC, 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– 2249. [PubMed: 16802363]

**[170] Chu CH, Yeung CM, Lai IA, Leung WK, Mok MY.**

Oral health of Chinese people with systemic sclerosis.

Clin Oral Investig. 2011; 15:931–939.

**[171] Derk CT, Rasheed M, Spiegel JR, Jimenez SA.**

Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis.

J Rheumatol. 2005; 32:637–641. [PubMed: 15801018]

**[172] Slade GD, Spencer AJ.**

Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile.

Community Dent Health. 1994; 11:3–11. [PubMed: 8193981]

**[173] Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, Pagnoux C, Arène JP, et al.**

Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale.

Ann Rheum Dis. 2007; 66:1651–1655. [PubMed: 17502364]

**[174] Marie I.**

Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis.

Presse Med 2006;35:1952–65.

**[175] Marie I, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Benichou J, et al.**

**Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study.**

Am J Gastroenterol 2001;96(1):77e83.

**[176] Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K.**

Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis.

Dig Dis Sci. 2008; 53:1163–1174. [PubMed: 17934861]

**[177] Sridhar KR, Lange RC, Magyar L, Soykan I, McCallum RW.**

Prevalence of impaired gastric emptying of solids in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic implications.

J Lab Clin Med. 1998;132(6):541–6.

**[178] Franck-Larsson K, Hedenstrom H, Dahl R, Ronnblom A.**

Delayed gastric emptying in patients with diffuse versus limited systemic sclerosis, unrelated to gastrointestinal symptoms and myoelectric gastric activity.

Scand J Rheumatol. 2003;32(6):348–55.

**[179] Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L, American College of G.**

Clinical guideline: management of gastroparesis.

Am J Gastroenterol 2013;108(1):18e37 (quiz 8).

**[180] Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, et al.**

Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management.

Aliment Pharmacol Ther 2008;28(4):412–21.

**[181] Duchini A, Sessoms SL.**

Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome.

Am J Gastroenterol 1998;93(9):1453–6.



**[182] Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm R.**

The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach.

J Clin Gastroenterol 1992;15(3):256–63.

**[183] Hung EW, Mayes MD, Sharif R, Assassi S, Machicao VI, Hosing C, et al.**

Gastric antral vascular ectasia and its clinical correlates in patients with early diffuse systemic sclerosis in the SCOT trial.

J Rheumatol. 2013;40(4):455–60.

**[184] Ghrenassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, et al.**

Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case–control study.

J Rheumatol 2014;41(1):99–105.

**[185] Komiyama M, Fu K, Morimoto T, Konuma H, Yamagata T, Izumi Y, et al.**

A novel endoscopic ablation of gastric antral vascular ectasia.

World J Gastrointest Endosc. 2010;2(8):298–300.

**[186] Ceribelli A, Cavazzana I, Airo P, Franceschini F.**

Anti–RNA polymerase III antibodies as a risk marker for early gastric antral vascular ectasia (GAVE) in systemic sclerosis.

J Rheumatol 2010;37(7):1544.

**[187] Ingraham KM, O’Brien MS, Shenin M, Derk CT, Steen VD.**

Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors.

J Rheumatol 2010;37(3):603–7.

**[188] Novitsky YW, Kercher KW, Czerniach DR, et al.**

Watermelon stomach: Pathophysiology, diagnosis, and management..

J Gastrointest Surg 2003;7:652–61.

[189] : Image de la collection EUSTAR ([www.eustar.org/](http://www.eustar.org/)).

[190] Marie I, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Levesque H.

Outcome of small-bowel motor impairment in systemic sclerosis—a prospective manometric 5-yr follow-up.

Rheumatology (Oxford). 2007;46(1):150-3.

[191] Ponge T, Bruley des Varannes S.

[Digestive involvement of scleroderma].

Rev Prat. 2002;52(17):1896-900.

[192] Sallam H, McNearney TA, Chen JD.

Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma).

Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(6):691-712.

[193] Gregersen H, Liao D, Pedersen J, Drewes AM..

A new method for evaluation of intestinal muscle contraction properties: studies in normal subjects and in patients with systemic sclerosis.

Neurogastroenterol Motil. 2007;19(1):11-9.

[194] Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A.

Assessment of gastrointestinal involvement..

Clin Exp Rheumatol 2003;21(3 Suppl. 29):S15e8

[195] Fynne L, Worsoe J, Gregersen T, Schlageter V, Laurberg S, Krogh K.

Gastrointestinal transit in patients with systemic sclerosis.

Scand J Gastroenterol 2011;46(10):1187-93.

[196] Gemignani L, Savarino V, Ghio M, Parodi A, Zentilin P, de Bortoli N, et al.

Lactulose breath test to assess oro-cecal transit delay and estimate esophageal dysmotility in scleroderma patients.

Semin Arthritis Rheum 2013;42(5):522e9.

**[197] Sjolund K, Bartosik I, Lindberg G, Scheja A, Wildt M, Akesson A.**

Small intestinal manometry in patients with systemic sclerosis.

Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17(11):1205e12.

**[198] Ebert EC.**

Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis.

J Clin Gastroenterol. 2008; 42:5–12. [PubMed: 18097282]

**[199] Marie I, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Benichou J, et al.**

Manometry of the upper intestinal tract in patients with systemic sclerosis: a prospective study.

Arthritis Rheum. 1998; 41:1874– 1883. [PubMed: 9778230]

**[200] Gyger G, Baron M.**

Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management.

Curr Rheumatol Rep. 2012;14(1):22–9.

**[201] De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V.**

Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudoobstruction.

Gut. 2004; 53:1549–1552. [PubMed: 15479666]

**[202] Muangchan C, Canadian Scleroderma Research G, Baron M, Pope J.**

The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review.

J Rheumatol 2013;40(9):1545e56.

**[203] Valenzuela A, Li S, Becker L, Fernandez–Becker N, Khanna D, Nguyen L, et al.**

Intestinal pseudo–obstruction in patients with systemic sclerosis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample.

Rheumatology (Oxford). 2016;55(4):654–8.

**[204] Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, et al.**

Small intestinal bacterial overgrowth syndrome.

World J Gastroenterol. 2010; 16:2978–2990. [PubMed: 20572300]

**[205] Amit H. Sachdev, Mark Pimentel.**

Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance

Ther Adv Chronic Dis. 2013 Sep; 4(5): 223–231

**[206] Kaneko M, Sasaki S, Teruya S, Ozaki K, Ishimaru K, Terai E, et al.**

Pneumatosis cystoides intestinalis in patients with systemic sclerosis: a case report and review of 39 Japanese cases.

Case Rep Gastrointest Med. 2016; 2016:2474515. [PubMed: 27651961]

**[207] Kinjo M.**

Lurking in the wall: pneumatosis cystoides intestinalis with scleroderma. Am J Med.

2016;129(4):382–3.

**[208] V. Suarez, I. M. Chesner, A. B. Price, and J. Newman**

“Pneumatosis cystoides intestinalis. Histological mucosal changes mimicking inflammatory bowel disease

” Archives of Pathology and Laboratory Medicine, vol. 113, no. 8, pp. 898–901, 1989..

**[209] W. Sequeira**

“Pneumatosis cystoides intestinalis in systemic sclerosis and other diseases.

Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. 19, no. 5, pp. 269–277, 1990.

**[210] Ejtehad F, Chatzizacharias NA, Kennedy H.**

Pneumatosis intestinalis as the initial presentation of systemic sclerosis: a case report and review of the literature.

Case Rep Med. 2012; 2012: 987410.

**[211] Wu LL, Yang YS, Dou Y, Liu QS. A systematic analysis of pneumatosis cystoids intestinalis.**

World J Gastroenterol. 2013; 19:4973–4978. [PubMed: 23946603]

**[212] Vischio J, Matlyuk–Urman Z, Lakshminarayanan S.**

Benign spontaneous pneumoperitoneum in systemic sclerosis.

J Clin Rheumatol 2010;16(8):379–81.

**[213] Mitsuyo Kinjo**

Lurking in the Wall: Pneumatosis Cystoides Intestinalis with Scleroderma.

The American Journal of Medicine Volume 129, Issue 4, April 2016, Pages 382–383.

**[214] E. Harrison , A.L. Herrick , J.T. McLaughlin , S. Lal .**

AN ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Clinical Nutrition ESPEN 10 (2015) e174–e212

**[215] Murtaugh MA, Frech TM.**

Nutritional status and gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis patients.

Clin Nutr. 2013;32:130–35.

**[216] Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M.**

Prognostic impact of disease–related malnutrition.

Clin Nutr. 2008;27:5–15.

**[217] Recasens MA, Puig C, Ortiz–Santamaria V.**

Nutrition in systemic sclerosis.

Reumatol Clin2012;8(3):135e40.

**[218] Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen C–J, BeckerC, Schneider U, et al.**

Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis. 2010;69:1951–57.

**[219] Baron M, Hudson M, Steele R.**

Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database.

J Rheumatol. 2009;36:2737–43.

**[220] Caporali R, Caccialanza R, Bonino C, Klersy C, Cereda E, Xoxi B, et al.**

Disease–related malnutrition in outpatients with systemic sclerosis.

Clin Nutr. 2012;31:666–71.

**[221] E Preis, K Franz, E Siegert, Ar Makowka, C March, GRiemekasten, et al.**

The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis

European Journal of Clinical Nutrition volume 72, pages504–510 (2018).

**[222] Madsen JL, Hendel L.**

Gastrointestinal transit times of radiolabeled meal in progressive systemic sclerosis.

Dig Dis Sci. 1992; 37:1404–1408. [PubMed: 1324142]

**[223] Emmanuel A.**

Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis.

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13:461–472. [PubMed: 27381075]

**[224] Compton R.**

Scleroderma with diverticulosis and colonic obstruction.

Am J Surg. 1969; 118:602–606. [PubMed: 5821702]

**[225] Richard N, Hudson M, Gyger G, et al.**

Clinical correlates of faecal incontinence in systemic sclerosis: identifying therapeutic avenues.

Rheumatology (Oxford) 2017;56(4):581–8.

**[226] Franck–Larsson K, Graf W, Rönnblom A.**

Lower gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with systemic sclerosis: a population–based study.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21:176–182. [PubMed: 19212206]

**[227] Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S.**

Bowel problems in patients with systemic sclerosis.

Scand J Gastroenterol 1999;34:40913.

**[228] Jaffin BW, Chang P, Spiera H.**

Fecal incontinence in scleroderma. Clinical features, anorectal manometric findings, and their therapeutic implications.

J Clin Gastroenterol 1997;25:5137.

**[229] Umar SB, Griffing L, Garcia H et al.**

The impact of pelvic floor and lower gastrointestinal symptoms on quality of life in women with systemic sclerosis.

J Clin Gastroenterol 2016;50:e5519.

**[230] Schmeiser T, Saar P, Jin D et al.**

Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis.

Rheumatol Int 2012;32:24718.

**[231] Omair MA, Lee P.**

Effect of gastrointestinal manifestations on quality of life in 87 consecutive patients with systemic sclerosis.

J Rheumatol 2012;39:9926

**[232] Fynne L, Worsøe J, Laurberg S, Krogh K.**

Faecal incontinence in patients with systemic sclerosis: Is an impaired internal anal sphincter the only cause?

Scand J Rheumatol 2011;40:462–6.

**[233] Thoua NM, Abdel–Halim M, Forbes A, et al.**

Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy.

Am J Gastroenterol 2012;107(4):597–603.

**[234] Koh CE, Young CJ, Wright CM, et al.**

The internal anal sphincter in systemic sclerosis.

Dis Colon Rectum 2009;52(2):315–8.

**[235] Heyt GJ, Oh MK, Alemzadeh N, et al.**

Impaired rectoanal inhibitory response in scleroderma (systemic sclerosis): an association with fecal incontinence.

Dig Dis Sci 2004;49(6):1040–5.

**[236] Franck–Larsson K, Graf W, Eeg–Olofsson KE, Axelson HW, Ronnblom A.**

Physiological and structural anorectal abnormalities in patients with systemic sclerosis and fecal incontinence.

Scand J Gastroenterol 2014;49(9):1076e83.

**[237] Hamel–Roy J, Devroede G, Arhan P, Tetreault L, Duranceau A, Menard HA.**

Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma.

Gastroenterology 1985;88(1 Pt 1):1e7.

**[238] Massone C, Milone L, Parodi A, Pandolfo N, Rebora A.**

Anorectal involvement is frequent in limited systemic sclerosis.

Acta Derm Venereol 2002;82(6):446e8.



**[239] Thoua NM, Schizas A, Forbes A, Denton CP, Emmanuel AV.**

Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis.

Rheumatology (Oxford) 2011;50(9):1596–602.

**[240] Daniel F, De Parades V, Cellier C.**

Abnormal appearance of the internal anal sphincter at ultrasound: a specific feature of progressive systemic sclerosis?

Gastroenterol Clin Biol. 2005;29:597–599.

**[241] Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, et al.**

Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence.

Dis Colon Rectum. 2000;3:9–17.

**[242] Yusuf SAI.**

Avaliação da qualidade de vida na incontinência anal: validação do questionário “fecal incontinence quality of life” (FIQL). [Dissertation].

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001.

**[243] Melenhorst J, Koch SM, van Gemert WG, Baeten CG.**

The artificial bowel sphincter for faecal incontinence: a single centre study.

Int J Colorectal Dis. 2008;23:107–11

**[244] Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, et al.**

Prevalence and burden of fecal incontinence: a population-based study in women.

Gastroenterology. 2005;129:42–49

**[245] R Ambar PINTO, I José Felipe C NETO, S Carlos NAHAS, L Alfonso BUSTAMANTE LOPES, et al.**

Functional and anatomical analysis of the anorectum of female scleroderma patients at a center for pelvic floor disorders

Arq. Gastroenterol. vol.55 supl.1 São Paulo Nov. 2018.

**[246] N Richard, M Hudson, Genevieve Gyger, M Baron, E Sutton, N Khalidi, Janet E. Pope et al.**

on the behalf of Canadian Scleroderma Research Group.

Clinical correlates of faecal incontinence in systemic sclerosis: identifying therapeutic avenues.

Rheumatology, Volume 56, Issue 4, April 2017, Pages 581–588.

**[247] Saurabh Kedia, Anuj Chhaparia, Pramod Garg.**

Gastro-intestinal Involvement in Systemic Sclerosis.

Indian Journal of Rheumatology Year : 2017, Volume 12, Issue 6, Page, 156–166.

**[248] You BC, Jeong SW, Jang JY, et al.**

Liver cirrhosis due to autoimmune hepatitis combined with systemic sclerosis.

Korean J Gastroenterol 2012;59(1):48–52.

**[249] Takahashi A, Abe K, Yokokawa J, Iwadate H, Kobayashi H, et al.**

Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases.

Hepatol Res. 2010; 40:1092–1097. [PubMed: 20880057]

**[250] Riviere E, Vergniol J, Reffet A, Lippa N, Le Bail B, de Ledinghen V, et al.**

Gastric variceal bleeding uncovering a rare association of CREST syndrome, primary biliary cirrhosis, nodular regenerative hyperplasia and pulmonary hypertension.

Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:1145–8.

**[251] Assandri R, Monari M, Montanelli A.**

Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: An emerging overlap syndrome.

Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016;9:211–9.

**[252] Pamfil C, Zdrenghea MT, Mircea PA, Manzat Saplacan RM, Rednic N, et al.**

Systemic sclerosis/polymyositis overlap syndrome associated with autoimmune hepatitis and cerebral vasculitis.

J Gastrointest Liver Dis. 2012; 21:317–320. [PubMed: 23012675]

**[253] Rodrigues CE, Borges CL, de Carvalho JF.**

Diffuse systemic sclerosis and autoimmune hepatitis: a unique association.

Clin Rheumatol. 2010; 29:799–801. [PubMed: 20140473]

**[254] Kirby DF, Chatterjee S.**

Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma.

Curr Opin Rheumatol. 2014; 26:621–629. [PubMed: 25207461]

**[255] Hendel L, Worning H.**

Exocrine pancreatic function in patients with progressive systemic sclerosis.

Scand J Gastroenterol. 1989; 24:461–466. [PubMed: 2476844]

**[256] Scudamore HH, Green PA, Hofman HN, Rosevear JW, Tauxe WN.**

Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis) of the Small Intestine with Malabsorption..

Am J Gastroenterol. 1968.

**[257] Shawis TN, Chaloner C, Herrick AL, Jayson MI.**

Pancreatic function in systemic sclerosis.

Br J Rheumatol. 1996; 35:298–299. [PubMed: 8620312]

**[258] Abraham AA, Joos A.**

Pancreatic necrosis in progressive systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis. 1980; 39:396–398. [PubMed: 7436566]

**[259] Hastier P, Buckley MJ, Le Gall P, Bellon S, Dumas R, et al.**

Case Report: First Report of Association of Chronic Pancreatitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Systemic Sclerosis.

Dig Dis Sci. 1998; 43:2426–2428. [PubMed: 9824129]

**[260] Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH.**

Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature.

Semin Arthritis Rheum. 2005;34(4):689–702

**[261] Lindkvist B.**

Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency.

World J Gastroenterol. 2013;19(42):7258–66.

**[262] Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman M.**

Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(8):1220–8.

**[263] G Bozovic, R Pullerits, A Ståhl, K Ydström, D Wenger, J Marsal, et al.**

Exocrine pancreatic function is preserved in systemic sclerosis.

Arthritis Research & Therapy volume 21, Article number: 52 (2019)

**[264] Legendre P, Mouthon L.**

Manifestations respiratoires de la sclérodémie systémique.

EMC – Pneumologie 2016;13(4):1–12 [Article 6-039-E-41]

**[265] Le Pavec J, Launay D, Mathai SC, Hassoun PM, Humbert M.**

Scleroderma lung disease.

Clin Rev Allergy Immunol 2011;40:104–16

**[266] Scussel–Lonzetti L, Joyal F, Raynaud J–P, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al.**

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

**[267] Steen VD, Medsger TA.**

Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002.

Ann Rheum Dis 2007;66:940–4.

**[268] Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költo G, et al.**

The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta–analysis of observational studies.

Rheumatology 2012;51:1027–36.

**[269] Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y.**

Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta–analysis of cohort studies.

Rheumatology 2012;51:1017–26.

**[270] Rubio–Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V.**

Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta–analysis.

Semin Arthritis Rheum 2014;44:208–19.

**[271] R.K. Hoyles, R.W. Ellis, J. Wellsbury, B. Lees, P. Newlands, N.S. Goh, 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. 54 (2006) 3962e3970.

**[272] Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, NewmanTaylor 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.

**[273] Steen VD, Medsger TA.**

Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma.

Arthritis Rheum 2000;43:2437-44

**[274] P. Coral-Alvarado, A. Rojas-Villarraga, M.C. Latorre, R.D. Mantilla, J.F. et al.**

Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature, J. Rheumatol. 35 (2008) 244e250.

**[275] J.J. Solomon, A.L. Olson, A. Fischer, T. Bull, K.K. Brown, G. Raghu.**

Scleroderma lung disease.

Eur. Respir. Rev. 22 (2013) 6-19.

**[276] D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al.**

Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls.

Am J Med 1969; 46: 428-440.

**[277] Weaver AL, Divertie MB, Titus JL.**

Pulmonary scleroderma.

Dis Chest 1968; 54: 490-498.

**[278] A Das, A Kumar, A Valeria Arrossi, S Ghosh & K B.Highland .**

Scleroderma-related interstitial lung disease: principles of management.

Expert Review of Respiratory Medicine Volume 13, 2019 – Issue 4

**[279] Vincent Cottin and Kevin K. Brown.**

Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD)

Cottin and Brown Respiratory Research (2019) 20:13

**[280] Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarié E, Valat C et al.**

Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis.

Chest 1998;114:1623-9.

**[281] Ostojic P, Damjanov N.**

Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis.

Clin Rheumatol 2006;25:453-7.

**[282] Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM.**

Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern.

AJR Am J Roentgenol 1993;161:1159- 65.

**[283] Toya SP, Tzelepis GE.**

The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing on cardiopulmonary complications.

Rheumatol Int 2009;29:861-8.

**[284] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenburg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al.**

Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis.

Arthritis Rheumatol. 2014;66:1625-35.

**[285] Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA.**

A clinical and serologic comparison of African–American and Caucasian patients with systemic sclerosis.

Arthritis Rheum. 2012;64:2986–94.

**[286] Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al.**

Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study.

PLoS One. 2016;11:e0163894.

**[287] McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al.**

Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors.

Arthritis Rheum 2007; 57: 318–326.

**[288] Greidinger EL, Flaherty KT, White B, et al.**

African–American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease.

Chest 1998; 114: 801–807.

**[289] Steele R, Hudson M, Lo E, et al.**

Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis.

Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 519–524.

**[290] Lewandowska K, Ciurzynski M, Gorska E, et al.**

Antiendothelial cells antibodies in patients with systemic sclerosis in relation to pulmonary hypertension and lung fibrosis.

Ad Exp Med Biol 2013; 756: 147–153.



**[291] Steen VD.**

Autoantibodies in systemic sclerosis.

Semin Arthritis Rheum 2005; 35: 35–42.

**[292] Launay D, Remy–Jardin M, Michon–Pasturel U, et al.**

High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis.

J Rheumatol 2006; 33: 1789–1801.

**[293] Paul M. Hassoun**

Lung involvement in systemic sclerosis.

Presse Med. 2011; 40: 688–702.

**[294] J. Le Pavec, M. Humbert**

Complications respiratoires de la sclérodémie systémique.

La Lettre du Pneumologue · Vol. XIV – n° 6 – novembre–décembre 2011.

**[295] Denton CP, Khanna D.**

Systemic sclerosis.

Lancet. Volume 390, ISSUE 10103, P1685–1699, October 07, 2017.

**[296] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al.**

and the Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.

N Engl J Med. 2006;354:2655–66.

**[297] Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al.**

CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia.

Radiology 2004;232:560–7.

**[298] Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, et al.**

High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease.

Chest 2008; 134: 358-367.

**[299] Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Johkoh T, Sumikawa H, Nishimoto K, et al.**

Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease.

PLoS One. 2017;12(6): e0180283.

**[300] SVETLANA I. NIHTYANOVA and CHRISTOPHER P. DENTON.**

Scleroderma Lung Involvement, Autoantibodies, and Outcome Prediction: The Confounding Effect of Time.

The Journal of Rheumatology April 2017, 44 (4) 404-406.

**[301] Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N.**

Correlation of delta high-resolution computed tomography (HRCT) score with delta clinical variables in early systemic sclerosis (SSc) patients.

Quant Imaging Med Surg 2016;6:381-90.

**[302] Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al.**

Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease.

Arthritis Rheumatol 2015;67:3256-61.

**[303] Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Goh NS, Karagiannis K, Desai SR, Nicholson AG, et al.**

Combined pulmonary fibrosis and emphysema in scleroderma-related lung disease has a major confounding effect on lung physiology and screening for pulmonary hypertension.

Arthritis Rheumatol. 2016;68:1004-12.

**[304] Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C.**

The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community based rheumatologists (the UNCOVER study).

Arthritis Rheum. 2005;52:2125-32.

**[305] Durheim MT, Kim S, Gulack BC, Burfeind WR, Gaissert HA, Kosinski AS, et al.**

Mortality and Respiratory Failure After Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease.

Ann Thorac Surg. 2017 Aug;104(2):465-70.

**[306] Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al.**

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.

**[307] Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al.**

Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jan 1;177(1):91-8.

**[308] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al.**

Updated clinical classification of pulmonary hypertension.

J Am Coll Cardiol 2009;54:S43–54.

**[309] Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al.**

Diagnosis and assessment of pulmonaryarterial hypertension.

J Am Coll Cardiol 2009; 54:S55–66.

**[310] Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.**

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.

**[311] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW Lindner JR, et al.**

ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc. and the Pulmonary Hypertension Association.

Circulation 2009;119:2250–94.

**[312] Launay D, Sobanski V, Hachulla E, et al.**

Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes.

Eur Respir Rev 2017; 26: 170056

**[313] Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, et al.**

Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma.

Chest 1996; 110: 1515–1519.

**[314] MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al.**

Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival.

Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 453–459.

**[315] Avouac J, Airo P, Meune C, et al.**

Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies.

J Rheumatol 2010; 37: 2290–2298.

**[316] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al.**

Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study.

Arthritis and rheumatism 2005; 52: 3792–3800.

**[317] Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al.**

Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach.

Ann Rheum Dis 2003; 62: 1088–1093.

**[318] Phung S, Strange G, Chung LP, et al.**

Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis.

Intern Med J 2009; 39: 682–691.

**[319] 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.

**[320] Legendre P, Mouthon L.**

Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases.

Presse Med 2014;43:957–69

**[321] Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Proudman S, Nikpour M.**

Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening program.

Arthritis Res Ther. 2017;19(1):42.

**[322] Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al.**

Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis?

Chest 2009; 136: 1211-1219.

**[323] Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al.**

Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis.

Arthritis Rheum 1986; 29: 515-524

**[324] Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, et al.**

Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis.

Am J Med 1983; 75: 65-74.

**[325] Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA.**

Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma.

J Rheumatol 2006;33: 269-74.

**[326] Janet E. Pope**

Pulmonary arterial hypertension in scleroderma: care gaps in screening.

Pope Arthritis Research & Therapy (2017) 19:128.

**[327] Steen VD, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr TA.**

Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody.

J Rheumatol. 2007;34:2230-5.

**[328] Coghlan, J. G. Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al.**  
Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study.

Ann Rheum Dis 2014; 73: 1340-1349.

**[329] Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al.**

Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry.

Arthritis Care Res (Hoboken).2014;66:489-95.

**[330] Maria Trojanowska.**

Pulmonary Hypertension Associated With Scleroderma and Connective Tissue Disease: Potential Molecular and Cellular Targets

Advances in Pulmonary Hypertension Volume 16, Number 2; 2017

**[331] John W. Swisher and Shashank Kaila**

Advances in Management of Pulmonary Hypertension Associated with Systemic Sclerosis.

New Insights into Systemic Sclerosis Edited by Michal Tomcik intechopen  
September 18th 2019.

**[332] 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

**[333] Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al.**

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

European Heart Journal. 2016;37(1):67-119.

**[334] 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.

**[335] Varga J, Steen V.**

Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis (scleroderma): Definition, classification, risk factors, screening, and prognosis.

UpToDate. 2018

**[336] Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al.**

Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort.

Arthritis Rheumatol 2017;69:1067–77.

**[337] Mayes MD.**

Scleroderma epidemiology.

Rheum Dis Clin North Am 2003;29:239–54

**[338] Jammie Barnes and Maureen D. Mayes.**

Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers.

Curr Opin Rheumatol 2012, 24:165–170

**[339] Simeon-Aznar CP, Fonollasa-Pla V, Tolosa-Vilella C, et al.**

Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: Survival, prognostic factors, and causes of death.

Medicine (Baltimore). 2015;94:e1728

**[340] 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.



**[341] Shirai Y, Kuwana M.**

Complex pathophysiology of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: potential unfavorable effects of vasodilators.

J Scleroderma Relat Disord 2017; 2: 69–134.

**[342] Khanna D, McLaughlin V.**

Screening and early detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases.

It is time to institute it! Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1032–3

**[343] Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, et al.**

Survival and prognostic factors in systemic sclerosis–associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta–analysis.

Arthritis Rheum 2013; 65: 2412–2423.

**[344] Hachulla E, Launay D, Le Pavec J et al.**

HTAP associée à la sclérodémie systémique : les pièges.

Presse Med 2011;40(Suppl. 1):1S46–53.

**[345] Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al.**

N–terminal pro–brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A case control study.

Arthritis Research and Therapy. 2012;14:R143.

**[346] Khanna D, Gladue H, Channick R, et al.**

Recommendations for screening and diagnosis of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension.

Arthritis and Rheumatism. 2013;65.

**[347] Baptista R, Serra S, Martins R, et al.**

Exercise echocardiography for the assessment of pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A systematic review.

Arthritis Research and Therapy. 2016;18:153

**[348] Nagel C, Henn P, Ehlken N, et al.**

Stress doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension.

Arthritis Research and Therapy. 2015;17:165

**[349] Andrea Azzola .**

Hypertension pulmonaire pour le généraliste en 2018

Rev Med Suisse 2018; volume 14. 212–215

**[350] Sara R. Schoenfeld, Hyon K. Choi, PH, Eric C. Sayre, J. Antonio Aviña-Zubieta**

The Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Sclerosis: A General Population-Based Study.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 February ; 68(2): 246–253.

**[351] AC Duarte, I Cordeiro, M Ferreira, T Judas, MJ Loureiro, J Santos, et al.**

Pulmonary embolism in systemic sclerosis – one year follow up

BMJ Journals Annals of the Rheumatic Diseases 2017 Volume 76, Issue Suppl 2

**[352] Wei-Sheng Chung, Cheng-Li Lin, Fung-Chang Sung, Wu-Huei Hsu, Wen-Ta Yang, Chuan-Chin Lu, et al.**

Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study

Rheumatology, Volume 53, Issue 9, September 2014, Pages 1639–1645.

**[353] 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

**[354] R Ulku, A Avci, S Onat, A Nasir, C Ozcelik.**

Spontaneous Pneumothorax In Systemic Sclerosis.

The Internet Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2008 Volume 14 Number 1

**[355] D.Hassoun, M.Lecouffe-Desprets ,NéelC. Durant, S.Dirou, P.P.Arrigoni ,et al.**

Atteinte pulmonaire exceptionnelle au cours d'une sclérodémie systémique cutanée limitée : la fibroélastose pleuro-parenchymateuse.

La Revue de Médecine Interne Volume 38, Supplement 1, June 2017, Pages 256-257.

**[356] M Posa, M Stelle, F Lador,C Chizzolini .**

Manifestations pulmonaires de la sclérodémie systémique

RMS 2015 RMS N° 469

**[357] Yoon J, Finger DR, Pina JS.**

Spontaneous pneumothorax in scleroderma.

J Clin Rheumatol 2004; 10: 207-209.

**[358] A G Rockall, D Rickards, P J Shaw.**

Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease

BMJ Journals. Postgrad Med J 2001;77:621-638

**[359] Thompson AE, Pope JE.**

A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma.

Br J Rheumatol 1998;37(12):1320-3.

**[360] Taormina VJ, Miller WT, Gefter WB, Epstein DM.**

Progressive systemic sclerosis subgroups: variable pulmonary features.

AJR Am J Roentgenol 1981;137(2):277–85.

**[361] Hill CL, Nguyen AM, Roder D, RobertsThomson P.**

Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study.

Ann Rheum Dis 2003;62(8):728–31.

**[362] Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Persson I.**

Scleroderma. malignancy: an epidemiological study.

Ann Rheum Dis 1993;52(7):531–3.

**[363] Roumm AD, Medsger TA Jr.**

Cancer and systemic sclerosis.

Arthritis Rheum 1985;28: 1336–1340.

**[364] Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O.**

Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis.

Cancer 1995; 76:910–914.

**[365] Hant FN, Herpel LB, Silver RM.**

Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease.

Clin Chest Med 2010;31:433–449.

**[366] Highland KB, Garin MC, Brown KK.**

The spectrum of scleroderma lung disease.

Semin Respir Crit Care Med 2007;28:418–429

**[367] Adzić TN, Pesut DP, Nagorni–Obradović LM, Stojsić JM, Vasiljević MD, Bouros D.**

Clinical features of lung cancer in patients with connective tissue diseases: a 10–year hospital based study.

Respir Med 2008;102: 620–624.

**[368] 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.

**[369] 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.

**[370] 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.

**[371] Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T.**

Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature.

*Rheumatol Int* 2001;21:106-111

**[372] Spyros A, Papirisa Effrosyni D, M Likurgos, K Konstantinos Kagouridisa M ,et al.**

Investigation of Lung Involvement in Connective Tissue Disorders.

*Respiration* 2015;90:2-24

**[373] 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.

**[374] 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.

**[B26 Hazleman B.**

Incidence of neoplasms in patients with rheumatoid arthritis exposed to different treatment regimens.

Am J Med 1985;78:39-43.

**[375] Archontogeorgis K, Steiropoulos P, Tzouveleki A, Nena E, Bouros D.**

Lung cancer and interstitial lung diseases: a systematic review.

Pulm Med 2012;2012:315918

**[376] Varga J, Denton CP, Wigley FM.**

Scleroderma.

New York: Springer, 2012: 361-371; 373-395.

**[377] Dinser R, Frerix M, Meier FM, Klingel K, Rolf A.**

Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis--is there a relevant inflammatory component?

Joint Bone Spine 2013; 80: 320-323 .

**[378] Lambova S.**

Cardiac manifestations in systemic sclerosis.

World J Cardiol 2014; 6:993-1005.

**[379] Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, et al.**

Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival.

Rheumatol Int. 2017;37:75-84.

**[380] Steen V.**

The heart in systemic sclerosis.

Curr Rheumatol Rep. 2004;6:137–140.

**[381] Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V.**

Cardiac complications of systemic sclerosis.

Rheumatology (Oxford). 2009;48(suppl 3):iii45–iii48.

**[382] Kruszc A, Kotyla P.**

Heart involvement in systemic sclerosis.

Polski Merkuriusz Lekarski. 2016;29:156.

**[383] Meune C, Vignaux O, Kahan A, et al.**

Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies.

Arch Cardiovasc Dis. 2010;103:46–52.

**[384] Frech TM, Revelo MP, Ryan JJ, et al.**

Cardiac metabolomics and autopsy in a patient with early diffuse systemic sclerosis presenting with dyspnea: a case report.

J Med Case Rep. 2015;10:1.

**[385] WB Saunders. Follansbee WP, Marroquin OC.**

Cardiac involvement in systemic sclerosis.

In: Clemens PJ, Furst DE, eds. Systemic Sclerosis. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 195–220.

**[386] Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al.**

Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients.

Ann Rheum Dis. 2009;68:1878–1884.

**[387] Mavrogeni SI, Bratis K, Karabela G, et al.**

Cardiovascular magnetic resonance imaging clarifies cardiac pathophysiology in early, asymptomatic diffuse systemic sclerosis.

Inflamm Allergy Drug Targets. 2015;14:29–36.

**[388] Mavrogeni S, Sfrikakis PP, Karabela G, et al.**

Cardiovascular magnetic resonance imaging in asymptomatic patients with connective tissue disease and recent onset left bundle branch block.

Int J Cardiol. 2014;171:82–87

**[389] Boueiz A, Mathai SC, Hummers LK, et al.**

Cardiac complications of systemic sclerosis: recent progress in diagnosis.

Curr Opin Rheumatol. 2010;22:696–703.

**[390] Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH.**

Primary myocardial disease in scleroderma—a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group.

Rheumatology (Oxford). 2017;56:882–895

**[391] Smolenska Z, Barraclough R, Dorniak K, Szarmach A, Zdrojewski Z.**

Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: Diagnostic Tools and Evaluation Methods.

Cardiol Rev. 2019 Mar/Apr;27(2):73–79.

**[392] Candell–Riera J, Armadans–Gil L, Simeón CP, Castell–Conesa J, Fonollosa–Pla V, García–del–Castillo H, et al.**

Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. Arthritis and rheumatism. 1996 Jul; 39(7): p. 1138–45.



**[393] Valentini G, Vitale DF, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M, et al.**

Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996 Jul; 55(7): p. 455–60.

**[394] Champion HC.**

The Heart in Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008 Feb; 34(1): p. 181–190.

**[395] Launay D, Groote PD, Gaxotte V, Charlanne H, Beregi JP, Hatron PY, et al.**

Atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique.: John Libbey Eurotext; 2006.

**[396] Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M.**

Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus*. 2005 Sep 2; 14(9): p. 702–707

**[397] Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, et al.**

Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *The American journal of medicine*. 1988 Jun; 84(6): p. 1007–15.

**[398] Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM.**

The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. *The American journal of medicine*. 1976 Sep; 61(3): p. 361–6.

**[399] Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al.**

Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62(6):335–352. doi:10.1097/00005792-198311000-00001.

**[400] Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA Jr.**

Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol*. 2005;32(4):649–655.

**[401] Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, Al-Sabbagh MR, Zee B, Medsger TA Jr.**

Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):393–400.  
doi:10.1002/art.1780310311

**[402] T Soukup, J Toms, S Oreska, E Honsova , R Safranek.**

Renal Involvement in Systemic Sclerosis, *New Insights into Systemic Sclerosis*, July 9th 2019.

IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.87187.

**[403] Muangchan C, Canadian Scleroderma Research G, Baron M, et al.**

The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis: a systematic review.

*J Rheumatol.* 2013;40(9):1545–1556.

**[404] Shanmugam VK and Steen VD.**

Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy.

*Int J Rheumatol.* Epub ahead of print 14 May 2010. DOI: 10.1155/2010/538589.

**[405] Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U.**

Renal complications and scleroderma renal crisis.

*Rheumatology (Oxford).* 2009;48(Suppl 3):iii32–iii35.

doi:10.1093/rheumatology/ken483

**[406] Wangkaew S, Lertthanaphok S, Puntana S, Noppakun K.**

Risk factors and outcome of Thai patients with scleroderma renal crisis: a disease duration-matched case control study.

*Int J Rheum Dis.* 2017;20 (10):1562–1571. doi:10.1111/1756-185X.13145

**[407] Rosato E, Gigante A, Barbano B, Cianci R, Molinaro I, Rossi C, et al.**

Intrarenal hemodynamic parameters correlate with glomerular filtration rate and digital microvascular damage in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:815–821.

**[408] Shanmugam VK, Steen VD.**

Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management.

*Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(6):669–676. doi:10.1097/BOR.0b013e3283588dcf.

**[409] Tonsawan P, Talabthong K, Puapairoj A, Foocharoen C.**

Renal pathology and clinical associations in systemic sclerosis: a historical cohort study.

*International Journal of General Medicine* September 2019 Volume 2019:12 Pages 323–331.

**[410] Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P.**

Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(11):678–691. doi:10.1038/nrneph.2016.124

**[411] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al.**

Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology.* 2014;66(7):1625–1635.

**[412] Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël LH, Villiger PM, Guillevin L.**

Scleroderma renal crisis: A rare but severe complication of systemic sclerosis.

*Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 2011;40(2):84–91

**[413] Turk M, Pope JE.**

The frequency of scleroderma renal crisis over time: a metaanalysis.

J Rheumatol. 2016;43(7):1350–1355. doi:10.3899/jrheum.151353.

**[414] Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R.**

Spontaneous skin regression and predictors of skin regression in Thai scleroderma patients.

Clin Rheumatol. 2011;30(9):1235–1240. doi:10.1007/s10067-011-1744-z

**[415] Denton CP, Hudson M.**

Renal crisis and other renal manifestation. In: Varga J, editor.

Scleroderma. 2th ed. Londin, UK: Springer; 2017. pp. 317–330.

**[416] G Bussone , L-H Noel , L Mouthon .**

Manifestations rénales de la sclérodémie systémique

Néphrologie & Thérapeutique Vol 7, Issu 3, Jun 2011, Pages 192–199.

**[417] Butler EA, Baron M, Fogo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E.**

Generation of a Core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal Crisis Using consensus methodology. Arthritis & Rheumatology. 2019;71(6):964–971. DOI: 10.1002/art.40809.

**[418] Hoa S, Stern EP, Denton CP, Hudson M.**

Scleroderma clinical trials consortium scleroderma renal crisis working group investigators of the scleroderma clinical trials consortium scleroderma renal crisis working group. Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review.

Autoimmunity Reviews. 2017;16(4):407–415

**[419] Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al.**

Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. QJM 2007; 100(8):485–94.

**[420] Steen VD.**

Scleroderma renal crisis.

Rheum Dis Clin North Am 2003;29(2):315–33.

**[421] Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Be´ rezne´ A, Agard C, Mehrenberger M, et al.**

Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. Ann Rheum Dis 2008;67(1):110–6.

**[422] Walker JG, Ahern MJ, Smith MD, Coleman M, Pile K, Rischmueller M, et al.**

Scleroderma renal crisis: poor outcome despite aggressive antihypertensive treatment. Intern Med J 2003;33(5–6):216–20.

**[423] DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al.**

Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high–dose versus low–dose D–penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. Arthritis Rheum 2002;46(11):2983–9.

**[424] Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA.**

Normotensive renal failure in systemic sclerosis.

Arthritis Rheum 1989;32(9):1128–34.

**[425] Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al.**

Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls.

Rheumatology (Oxford). 2012;51(3):460–467. doi:10.1093/rheumatology/ker271

**[426] Bose N, Chiesa–Vottero A, Chatterjee S.**

Scleroderma renal crisis.

Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2015;44(6):687–694

**[427] Steen VD.**

Scleroderma renal crisis.

Rheum Dis Clin North Am 1996;22(4): 861–78.

**[428] Kfoury Baz EM, Mahfouz RA, Masri AF, Jamaledine GW.**

Thrombotic thrombocytopenic purpura in a case of scleroderma renal crisis treated with twice-daily therapeutic plasma exchange.

Renal Failure. 2001;23(5):737-742

**[429] Steen VD.**

Kidney involvement in systemic sclerosis.

Presse Med. 2014;43(10 Pt 2):e305-e314. doi:10.1016/j.lpm.2014.02.031

**[430] Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noe" I L, Guillevin L, Mouthon L.**

Crise rénale sclérodémique.

Presse Med 2006;35:1966-74.

**[431] Emilie S, Goulvestre C, Be´ rezne´ A, Pagnoux C, Guillevin L, Mouthon L.**

Anti-RNA polymerase III antibodies and scleroderma renal crisis: evaluation of a French cohort.

Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):251.

**[432] Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM.**

Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis.

British Journal of Rheumatology. 1998;37(1):15-20.

**[433] Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr.**

Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis.

Annals of Internal Medicine 1993;119(10):1005-1013

**[434] Rivolta R, Mascagni B, Berruti V, Quarto DiPalo F, Elli A, Scorza R, et al.**

Renal vascular damage in systemic sclerosis patients without clinical evidence of nephropathy.

Arthritis and Rheumatism. 1996;39(6):1030-1034

**[435] Fisher E, Rodnan G.**

Pathologic observations concerning the kidney in progressive systemic sclerosis. AMA Arch Pathol 1958;65(1):29-39.

**[436] D'agnelo 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.

**[437] Galluccio F, Müller-Ladner U, Furst DE, Khanna D, Matucci-Cerinic M.**

Points to consider in renal involvement in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(suppl\_5):v49-v52.

**[438] Bussone G, Bérezné A, Pestre V, Guillevin L, Mouthon L.**

The scleroderma kidney: Progress in risk factors, therapy, and prevention.

Current Rheumatology Reports.2011;13(1):37-43

**[439] Livi R, Guiducci S, Perfetto F, et al.**

Lack of activation of renal functional reserve predicts the risk of significant renal involvement in systemic sclerosis.

Annals of the Rheumatic Diseases. 2011;70(8):196-197

**[440] Kamen DL, Wigley FM, Brown AN.**

Antineutrophil cytoplasmic antibodypositive crescentic glomerulonephritis in scleroderma—a different kind of renal crisis. The Journal of Rheumatology. 2006;33(5):1886-1888

**[441] Karpinski J, Jothy S, Radoux V, Levy M, Baran D.**

D-penicillamine-induced crescentic glomerulonephritis and antimyeloperoxidase antibodies in a patient with scleroderma. Case report and review of the literature.

Am J Nephrol 1997;17(6):528-32.

**[442] Maes B, Van Mieghem A, Messiaen T, Kuypers D, Van Damme B, Vanrenterghem Y.**

Limited cutaneous systemic sclerosis associated with MPO-ANCA positive renal small vessel vasculitis of the microscopic polyangiitis type.

Am J Kidney Dis 2000;36(3):679.

**[443] Locke IC, Worrall JG, Leaker B, Black CM, Cambridge G.**

Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis.

The Journal of Rheumatology. 1997;24(5):86-89

**[444] Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM.**

Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis.

Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:339-50.

**[445] K. Ben Abdelghani , M. Ben-Nacer , F. Jaziri \*, M. Mahfoudhi , M. Eleuch , T. Sami,et al.**

Les manifestations ostéoarticulaires au cours de la sclérodémie systémique.

Étude de 54 patients La Revue de médecine interne 36S (2015) 187-298.

[https://www.researchgate.net/scientific-contributions/2085293727\\_M\\_Ben-Nacer](https://www.researchgate.net/scientific-contributions/2085293727_M_Ben-Nacer)

**[446] : Puzenat E., Aubin F., Humbert P.**

Sclérodémie systémique.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-505-A-10, 2010.

**[447] Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y.**

Articular involvement in systemic sclerosis.

Rheumatology (Oxford) 2012;51:1347-56.



[448] S. Thietart , K. Louati , E. Gaigneux, S. Riviere , J. Sellam, F. Berenbaum, et al  
Atteinte articulaire de la sclérodémie systémique : intérêt de l'échographie Doppler articulaire .

La Revue de médecine interne 38S (2017) 115-195

[449] Pierre-André Guerne.

Manifestations ostéo-articulaires dans les connectivites.

Rev Med Suisse 2013; vol 9. 542-548.

[450] Lóránd V, Cziráj L, Minier T.

Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis.

La Presse Médicale. 2014 Oct; 43(10): p. e315-e328.

[451] Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y, et al.

A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies.

Annals of the Rheumatic Diseases. 2009 Sep 1; 68(9): p. 1474-1477.

[452] Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label .

pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis. 2009;68(9):1433-1439.

[453] Clements PJ, Furst DE, Campion DS, et al.

Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations.

Arthritis Rheum. 1978;21(1):62-71.

[454] Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, et al.

Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features.

Scand J Rheumatol. 2010; 39(6):498-505.

**[455] Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr.**

Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J.* 1993;125(1):194–203.

**[456] Medsger TA Jr, Rodnan GP, Moossy J, Vester JW.**

Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1968;11(4):554–568.

**[457.] Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al.**

Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754–763.

**[458] Tuffanelli DL, Winkelmann RK.**

Systemic scleroderma, a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961;84(3):359–371.

**[459] Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L.**

Systemic sclerosis–associated myopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007 Jun; 1108: p. 268–82

**[460] Maurer B.**

Muscle involvement in systemic sclerosis and scleroderma–myositis overlap syndromes. In: Hachulla E, Czirják L, eds. *EULAR Textbook on systemic sclerosis.* 1st ed. London: BMJ Publishing Group; 2013;265–273.

**[461] Avouac J, Walker UA, Hachulla E, et al; EUSTAR collaborators\*; EUSTARcollaborators.**

Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):103–109.

**[462.] Garcin B, Lenglet T, Dubourg O, Mesnage V, Levy R.**

Dropped head syndrome as a presenting sign of scleromyositis.

J Neurol Sci. 2010;292(1-2):101-103.

**[463] Rosato E, Rossi C, Salsano F.**

Dropped head syndrome and systemic sclerosis.

Joint Bone Spine. 2009;76(3):301-303.

**[464] Clements PJ, Wong WK, Hurwitz EL, et al.**

Correlates of the disability index of the health assessment questionnaire: a measure of functional impairment in systemic sclerosis.

Arthritis Rheum. 1999;42(11):2372-2380.

**[465] Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al.**

High-dose versus lowdose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial.

Arthritis Rheum. 1999;42(6):1194-1203.

**[466] Au K, Mayes MD, Maranian P, et al.**

Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(12):1772-1778.

**[467] Perrot S, Dieudé P, Pérocheau D, Allanore Y.**

Comparison of pain, pain burden, coping strategies, and attitudes between patients with systemic sclerosis and patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study.

Pain Med. 2013;14(11): 1776-1785.

**[468] Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S.**

Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review.

Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2013 Dec; 43(3): p. 335-347.

**[469] Héron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fiessinger JN.**

Brain involvement in scleroderma: two autopsy cases.

Stroke. 1998 Mar; 29(3): p. 719–21.

**[470] Moulis G, Martin-Blondel G, Forgues M, Brassat D, Adoue D.**

Atteinte du système nerveux central au cours de la sclérodémie systémique.

Rev Med Interne 2009;30:83–4.

**[471] Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN.**

Intracerebral calcification in systemic sclerosis. Stroke. 1999; 30(10): p. 2183–2185.

**[472] G Szucs, Z Szekanecz, Z Aszalos, R Gesztelyi,**

Judit Zsuga, Peter Szodoray & Adam Kemeny-Beke (2019): A Wide Spectrum of Ocular

Manifestations Signify Patients with Systemic Sclerosis, Ocular Immunology and Inflammation,

**[473] Wangkaew S, Kasitanon N, Sivasomboon C, Wichainun R, Sukitawut W, LouthrenooW.**

Sicca symptoms in Thai patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma: a comparison with age-matched controls and correlation with disease variables. Asian Pac J Allergy Immunol 2006;24(4):213–21.

**[474] Elke O. Krepsa,\* , Charlotte Cartonb, Maurizio Cutoloc, Carlo Alberto Cutolod, Amber Vanhaeckeb,et al.**

Ocular involvement in systemic sclerosis: A systematic literature review, it's not all scleroderma that meets the eye Seminars in Arthritis and Rheumatism 49 (2019) 119125.

**[475] Riviere , L. Monnier–Cholley, A.O. Barikalla, K.P. Tiev1, T. Mahevas, L. Arrivé , A.Mekinian**

Ostéoporose au cours de la sclérodémie systémique : facteurs de risque et étude cas-témoin avec la cohorte OFELY

La Revue de Médecine Interne Volume 39, Supplement 1, June 2018, Pages 172–173

**[476] Sánchez de Rivera JM, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ, Gil AguadoA, García Puig J, Viguer García–Moreno JM.**

Scleroderma with traces of disseminated lupus erythematosus associated with Hashimoto's thyroiditis and papillary carcinoma of the thyroid gland (author's transl).

Med Clin(Barc) (1979) 73:342–6.

**[477] Kaplan G, Vinceneux P, Bourgeois P, Kahn MF.**

Gougerot–Sjögren syndrome, connective tissue diseases and autoimmune pathology.

Rev Rhum Mal Osteoartic (1977) 44:471–8.

**[478] Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA Jr. T**

hyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism.

Ann Intern Med (1981) 95:431–5. doi:10.7326/0003–4819–95–4–431.

**[479] Serup J, Hangdrup H.**

Thyroid hormones in generalized scleroderma. A controlled study.

Acta Derm Venereol (1986) 66:35–8.

**[480] Kahl LE, Medsger TA Jr, Klein I.**

Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma).

J Rheumatol (1986) 13:103-7.

**[481] De Keyser L, Narhi DC, Furst DE, Huberman AK, Ross R, Clements J, et al.**

Thyroid dysfunction in a prospectively followed series of patients with progressive systemic sclerosis.

J Endocrinol Invest (1990) 13:161-9. doi:10.1007/ BF03349530

**[482] Caramaschi P, Biasi D, Volpe A, Carletto A, Cecchetto M, Bambara LM.**

Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases.

Rheumatol Int 2007;27:407-10.

**[483] Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Mantilla RD, Chalem P, et al.**

Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis.

J Autoimmun 2008;31:156-9.

**[484] Nicholson D, White S, Lipson A, Jacobs RP, Borenstein DG.**

Progressive systemic sclerosis and Graves' disease. Report of three cases.

Arch Intern Med (1986) 146:2350-2.

doi:10.1001/archinte.1986.00360240064012

**[485] Toki S, Motegi S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O.**

Demographic and clinical features of autoimmune thyroid disorder in Japanese patients with systemic sclerosis.

J Dermatol (2014) 41:1053-7. doi:10.1111/1346-8138.12698.

**[486] Wimmersberger Y, Zuercher D. Graves.**

disease associated with primary systemic sclerosis.

Orbit (2009) 28:262-3.

**[487] Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Cazzato M, Ferrari SM, Sebastiani M, et al.**

Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis.

Eur J Endocrinol (2007) 156:431–7. doi:10.1530/EJE-06-0591.

**[488] Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge Ş, Yıldız F, Özen G, Pehlivan Y, Yılmaz N, et al.**

Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients.

Clin Rheumatol (2016)35:1529–33. doi:10.1007/s10067-016-3288-8

**[489] Thongpooswan S, Tushabe R, Song J, Kim P, Abrudescu A.**

Mixed connective tissue disease and papillary thyroid cancer: a case report.

Am J Case Rep (2015)16:517–9. doi:10.12659/AJCR.894176.

**[490] Kopeć–Medrek M, Kotulska A, Zycińska–Debska E, Widuchowska M, Kucharz EJ.**

Exacerbated course of atrophoderma of Pasini and Pierini in patient with papillary cancer of the thyroid gland.

Wiad Lek (2010) 63:24–6.

**[491] Gokula RM, Gupta AK, Shirley SE, Coard K, Ramphal PS.**

Scleroderma with cardiac tamponade, hyperthyroidism and incidental papillary thyroid carcinoma.

West Indian Med J (2002) 51:188–90.

**[492] Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Di Domenicantonio A, Giuggioli D, Galleri D, et al.**

Increased risk of papillary thyroid cancer in systemic sclerosis associated with autoimmune thyroiditis.

Rheumatology (Oxford) (2016) 55:480–4. doi:10.1093/rheumatology/kev358.

**[493] Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT.**

Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study.

Br J Dermatol 2010;163:800-6.

**[494] Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Lumetti F, Iachetta F, Marcheselli L, et al.**

Breastcancer in systemic sclerosis: results of a cross-linkage of an Italian Rheumatologic Center and a population-based Cancer Registry and review of the literature.

Autoimmun Rev 2014;13:132-7.

**[495] 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.

**[496] Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A.**

Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies.

Arthritis & Rheumatism. 2013 Jul; 65(7): p. 1913-1921.

**[497] 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 Jan 1; 52(1): p. 143-154.

**[498] 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.



[499] Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al.

Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in sclero-derma. Arthritis Res Ther 2014;16:R53.

[500] Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L.

Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. Arthritis & Rheumatism. 2010 Sep; 62(9): p. 2787-2795.

[501] Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J.

Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia.

CA Cancer J Clin 2006;56:69-83.

[502] Juarez M, Marshall R, Denton C, Evely R.

Paraneoplastic scleroderma secondary to hairy cell leukaemia successfully treated with cladribine.

Rheumatology. 2008 Aug 13; 47(11): p. 1734-1735.

[503] G. Bussone, A. Albiero b, L. Mouthon .

Sclérodémie systémique.

EMC Angéiologie 2012

[504] Zou X, Tan FK, Reveille JD, Wallis D, Milewicz DM, Ahn C, et al.

Association of novel polymorphisms with the expression of SPARC in normal fibroblasts and with susceptibility to scleroderma.

Arthritis Rheum 2002;46:2990-99.

**[505] : Hachulla E, Dubucquoi S.**

Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodémie systémique.

Rev Med Interne 2004;25:442–7.

**[506] 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;34:104–109.

**[507] W.Bani, M.Ben Seif, I.Ben Ghorbel, L.Laadhar, T.Ben Salem, I.Ayadi, M.H.Houman, M.Sellami**

Intérêt des autoanticorps au cours de la sclérodémie systémique

La Revue de Médecine Interne Volume 40, Supplement 1, June 2019, Pages 230–231

**[508] A Stochmal, J Czuwara, M Trojanowska, L Rudnicka.**

Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update Clin Rev Allergy Immunol.

2020 Feb;58(1):40–51

**[509] Poormoghim H, Moghadam AS, Moradi-Lakeh M, Jafarzadeh M, Asadifar B, Ghelman M, Andalib E .**

Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features in 100 Iranian patients.

Rheumatol Int 2013 : 33(8):1943–1950.

**[510] Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ .**

Autoantibodies in systemic sclerosis.

Autoimmun Rev 12(3):340–354.

[511] Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, Medsger TA.

Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody.

Arthritis Rheum 2007;56(8):2740–6.

[512] Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, et al.

Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis 2002;61:121–7.

512 [513] Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, Lambert M, Morell-Dubois S, Sy T, Hachulla E, et al.

Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: new data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis.

Arthritis Rheumatol 2014 66(2):407–417.

[514] Denton CP, Steen V

Scleroderma renal crisis. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM (eds) Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management.

Springer 2012 US, Boston, pp 361–371.

[515] Hamaguchi Y, Koderu M, Matsushita T, Hasegawa M, Inaba Y, Usuda T, Kuwana M, et al.

Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. 2015.

Arthritis Rheumatol 67(4):1045–1052.

**[516] Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, Varju C.**

Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening.

J Rheumatol 2017;44(5):639-647.

**[517] Ochs RL, Lischwe MA, Spohn WH, Busch H.**

Fibrillarin: a new protein of the nucleolus identified by autoimmune sera.

Biology of the cell. 1985; 54(2): p. 123-33.

**[518] Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA .**

Jr Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis.

Arthritis Rheum (2009) 60(4):1112-1118.

**[519] Takeuchi K, Turley SJ, Tan EM, et al.**

Analysis of the autoantibody response to fibrillarin in human disease and murine models of autoimmunity.

J Immunol. 1995;154:961-971.

**[520] Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, et al**

Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies.

Arthritis Rheum. 1994;37:902-906.

**[521] Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP et al.**

Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis.

Rheumatology (Oxford). 2001;40:1157-62.

**[522] Villalta D, Morozzi G, Tampoia M, et al.**

Antibodies to fibrillarin, PM-Scl and RNA polymerase III detected by ELISA assays in patients with systemic sclerosis.

Clin Chim Acta. 2010;411:710-3.

**[523] Tall F, Dechomet M, Riviere S, et al.**

The Clinical Relevance of Antifibrillarin (anti-U3-RNP) Autoantibodies in Systemic Sclerosis.

Scand J Immunol. 2017;85:73-79.

**[524] Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, et al.**

Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis.

Autoimmunity. 2017;50:414-21.

**[525] Nandiwada SL, Peterson LK, Mayes MD, et al.**

Ethnic Differences in Autoantibody Diversity and Hierarchy: More Clues from a US Cohort of Patients with Systemic Sclerosis.

J Rheumatol. 2016;43:1816-24.

**[526] Markusse IM, Meijs J, de Boer B, et al.**

Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies.

Rheumatology (Oxford). 2016;56:1081-1088.

**[527] Okano Y, Steen VD, Medsger TA, Jr.**

Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis.

Arthritis Rheum. 1992;35:95-100.

**[528] Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, et al.**

Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma).

An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1151–60.

**[529] Nicole Fabien, Joëlle Goetz.**

Autoanticorps utiles au diagnostic et au pronostic des sclérodermies

Rev Franco Lab • N° 504 bis • Juil/Août 2018.

**[530] Benyamine A, Bardin N, Bernit E, Gomez C, Mazodier K, Kaplanski G, et al.**

Caractéristiques cliniques associées aux anticorps anti-fibrillarine.

Revde Méd Intern 2015 Dec; 36(36): p. 148–149.

**[531] HAMAGUCHI Y.**

Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis.

*The Journal of Dermatology* 2010 Jan; 37(1): p. 42–53.

**[532] Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, Airo P, et al**

Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database.

*Ann Rheum Dis* 2016; 75(7): 1285–1292.

**[533] Sharif R, Fritzler MJ, Mayes MD, et al.**

Anti-fibrillarin antibody in African American patients with systemic sclerosis: immunogenetics, clinical features, and survival analysis.

*J Rheumatol.* 2011;38:1622–30.

**[534] Okano Y1, Medsger TA Jr.**

Autoantibody to Th ribonucleoprotein (nucleolar 7-2 RNA protein particle) in patients with systemic sclerosis.

Arthritis Rheum. 1990 Dec;33(12):1822-8.

**[535] Chauffe AD, Satoh M, Ceribelli A, Chan EKI, Li Y, Sobel ES, et al.**

Clinical Features Associated with Anti-Th/to in Non-Scleroderma Patients - Sine Scleroderma.

Arthritis &. 2012 Oct 1; 64: p. S631-S632.

**[536] Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA.**

A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement.

Arthritis & Rheumatism. 2003 Jan; 48(1): p. 203-209.

**[537] Mahler M, Fritzler MJ, Satoh M.**

Autoantibodies to the mitochondrial RNA processing (MRP) complex also known as Th/To autoantigen.

Autoimmun Rev. 2015;14:254-7.

**[538] Ochs R, Lischwe M, O'Leary P, Busch H.**

Localization of nucleolar phosphoproteins 372 and 421 during mitosis.

Experimental cell research. 1983 Jun; 146(1): p. 139-49.

**[539] Ulanet DB, Wigley FM, Gelber AC, et al.**

Autoantibodies against 372, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension.

Arthritis Rheum. 2003;49:85-92.

**[540] Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al.**

Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis.

Arthritis Rheum. 2009;61:958–65.

**[541] Ricken D.**

[Progressive scleroderma and dermatomyositis].

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. ; 83: p. 751–6.(1977)

**[542] Patterson KA, Roberts-Thomson PJ, Lester S, Tan JA, Hakendorf P, Rischmueller M, et al.**

Interpretation of an extended autoantibody profile in a well-characterized Australian systemic sclerosis (Scleroderma) cohort using principal components analysis.

Arth and Rheum. 2015; 67(12).

**[543] Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, et al.**

Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations.

Arthritis Rheum. 1992;35:1211–1217.

**[544] Vandergheynst F, Ocmant A, Sordet C, et al.**

Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. Clin

Exp Rheumatol. 2006;24:129–33.

**[545] Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, Grondal G, et al.**

Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis.

Ann Rheum Dis 2001; 60(2):116–123



**[546] Maddison PJ.**

Mixed connective tissue disease: overlap syndromes.

Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; 14(1):111–124.

**[547] Gunawardena H**

The clinical features of myositis-associated autoantibodies: a review.

Clin Rev Allergy Immunol (2017) 52(1):45–57.

**[548] Alarcón-Segovia D, Cardiel MH.**

Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease.

Study of 593 patients.

The Journal of rheumatology. 1989 Mar; 16(3): p. 328–34.

**[549] Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JH, Fierlbeck G, et al.**

Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis 2015 74(4):730–737.

**[550] Sharp GC, Irvin WS, May CM, Holman HR, McDuffie FC, Hess EV, et al .**

Association of Antibodies to Ribonucleoprotein and Sm Antigens with Mixed Connective-Tissue Disease, Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases.

New England Journal of Med. 1976 Nov 18; 295(21): p. 1149–1154.

**[551] Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, Sato S, et al .**

Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis.

Clin Exp Immunol 1999; 117(2):383–387

**[552] Tuteja R, Tuteja N. Ku.**

Autoantigen: A Multifunctional DNA-Binding Protein.

Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 2000 Jan 29; 35(1): p. 1–33.

**[553] Mimori T**

Clinical significance of anti-Ku autoantibodies— a serologic marker of overlap syndrome?

Intern Med (2002) 41(12):1096– 1098.

**[554] Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, Scarsi M, Airo P, Cattaneo R, Franceschini F.**

Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases.

Lupus (2008) 17(8):727–732.

**[555] Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, Czirjak L, Varju C, Distler O, et al.**

Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study.

Ann Rheum Dis (2008) 67(9):1282–1286.

**[556] Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, Proudman S, Walker J, Stevens W, Nikpour M, et al.**

Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations. Medicine (Baltimore) (2016) 95(35):e4713.

**[557] Cavazzana I, Fredi M, Taraborelli M, Quinzanini M, Tincani A, Franceschini F.**

A subset of systemic sclerosis but not of systemic lupus erythematosus is defined by isolated anti-Ku autoantibodies.

Clin Exp Rheumatol (2013) 31(2 Suppl 76):118–121

**[558] Hudson M, Pope J, Mahler M, Tatibouet S, Steele R, Baron M, et al.**

Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis.

Arthritis research & therapy. 2012 Mar 6; 14(2): p. R50.

**[559] Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al.**

Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features.

Arthritis research & therapy. 2011; 13(5): p. R172.

**[560] Antonioli C, Franceschini F, Cavazzana I, Airò P, Danieli E, Bettoni R, et al.**

Anti-Ro/SSA antibodies in systemic sclerosis (SSc): determination of the fine specificity, clinical and laboratory correlations. Arthritis Research. 2002; 4(Suppl 1): p. 81.

**[561] Rovenský J, Payer J.**

Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies.

Dictionary of Rheumatology. Vienna: Springer Vienna; 2009. p. 16–16.

**[562] Aye MP, Noaiseh G, Medsger Jr TA, Laffoon M, Zhu L, et al.**

Anti-SSA (Ro52/Ro60) and SSB Autoantibodies in Patients with Systemic Sclerosis. arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10). .

**[563] Jardel S, Fabien N, Hot A, Vukusic S, Tebib J, Cottin V, et al.**

Isolated positive anti-SS-B autoantibodies are not related to clinical features of systemic autoimmune diseases: Results from a routine population survey.

PLOS ONE. 2017 Sep 20; 12(9): p. e0185104.

**[564] Jimenez–Garcia LF, Rothblum LI, Busch H, Ochs RL.**

Nucleologenesis: use of non–isotopic in situ hybridization and immunocytochemistry to compare the localization of rDNA and nucleolar proteins during mitosis.

Biol Cell(1989) 65(3):239–246

**[565] Chan EK, Imai H, Hamel JC, Tan EM.**

Human autoantibody to RNA polymerase I transcription factor hUBF. Molecular identity of nucleolus organizer region autoantigen NOR–90 and ribosomal RNA transcription upstream binding factor.

J Exp Med (1991) 174(5): 1239–1244

**[566] Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, Lauriti C, Gabini M, Turi MC, Bizzaro N.**

Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis.

Autoimmun Rev(2012) 12(2):114–120.

**[567] Imai H, Fritzler MJ, Neri R, Bombardieri S, Tan EM, Chan EKL.**

Immunocytochemical characterization of human NOR–90 (upstream binding factor) and associated antigens reactive with autoimmune sera.

Molecular Biology Reports. 1994 Mar; 19(2): p. 115–124.

**[568] Fujii T, Mimori T, Akizuki M.**

Detection of autoantibodies to nucleolar transcription factor NOR 90/hUBF in sera of patients with rheumatic diseases, by recombinant autoantigen–based assays.

Arthritis Rheum(1996) 39(8):1313–1318

**[569] Imai H, Ochs RL, Kiyosawa K, Furuta S, Nakamura RM, Tan EM.**

Nucleolar antigens and autoantibodies in hepatocellular carcinoma and other malignancies.

Am J Pathol (1992) 140(4):859–870

**[570] Dagher JH, Scheer U, Voit R, Grummt I, Lonzetti L, Raymond Y, Senecal JL.**

Autoantibodies to NOR 90/hUBF: longterm clinical and serological followup in a patient with limited systemic sclerosis suggests an antigen driven immune response.

J Rheumatol(2002) 29(7):1543–1547

**[571] Zaarur N, Xu X, Lestienne P, Meriin AB, McComb M, Costello CE et al.**

RuvbL1 and RuvbL2 enhance aggresome formation and disaggregate amyloid fibrils.

EMBO J (2015) 34(18):2363–2382.

**[572] Pauling JD, Salazar G, Lu H, Betteridge ZE, Assassi S, Mayes MD, et al.**

Presence of anti-eukaryotic initiation factor-2B, anti-RuvBL1 /2 and anti-synthetase antibodies in patients with antinuclear antibody negative systemic sclerosis.

Rheum (Oxford) (2018) 57(4):712–717.

**[573] Kaji K, Fertig N, Medsger TA, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, et al.**

Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A Novel Systemic Sclerosis-Related Antibody Associated With Diffuse Cutaneous and Skeletal Muscle Involvement.

Arthritis Care & Research. 2014 Apr 1; 66(4): p. 575–584.

**[574] Pavitt GD.**

eIF2B, a mediator of general and gene-specific translational control.

Biochem Soc Trans(2005) 33(Pt 6):1487–1492.

**[575] Betteridge ZE, Woodhead F, Lu H, Shaddick G, Bunn CC, Denton CP, et al.**

Brief report: anti-eukaryotic initiation factor 2B autoantibodies are associated with interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis.

Arthritis Rheumatol(2016) 68(11):2778–2783.

**[576] Fattal I, Shental N, Molad Y, Gabrielli A, Pokroy-Shapira E, Oren S, et al.**

Epstein-Barr virus antibodies mark systemic lupus erythematosus and scleroderma patients negative for anti-DNA. *Immunology*(2014) 141(2):276-285.

**[577] F. Jaziri , M. Bennasser , L. Rouached , R. Aoudia , M. El Euch , M. Madiha , T. Sami,et al.**

Valeur diagnostique et pronostique de la capillaroscopie dans la sclérodémie systémique

*La Rev de méd interne* 37 (2016) 228-A267. Doi : 10.1016/j.revmed.2016.10.342

**[578] Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, et al.**

The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases.

*Best Pract Res Clin Rheum* 2007; 21: 1093-1108.

**[579] Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S.**

Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis.

*J Rheum* 2000; 27: 155-160.

**[580] Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M.**

Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvascular Res* 2013; 89: 122-128.

**[581] Dan D.**

Sclérose systémique.

*FORUM MÉDICAL SUISSE* 2017;17(38):808-815

**582] Legendre P, Mouthon L.**

Sclérodémie systémique.

*EMC - Angéiologie* 2018;13(1):1-11 [Article 19-0660]

**[583] Marie I, Cabane J.**

Ethiopathogénie des sclérodémies.

Rev Prat 2002;52:1873–81.

**[584] Tager RE, Tikly M.**

Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans.

Rheumatol 1999;38:397–400.

**[585] 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.

**[586] Mayes MD, Lacey JR, JV, Dimmer JB, et al.**

Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population.

Arthritis 2003;48:2246–55.

**[587] Magnant J, Diot E.**

Sclérodémie systémique: épidémiologie et facteurs environnementaux.

La Presse Médicale. 2006 Dec; 35(12): p. 1894–1901.

**[588] 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.

**[589] LeRoy EC, Medsger TA, Jr.**

Criteria for the classification of early systemic sclerosis.

J Rheumatol 2001 ; 28 : 1573–6.

- [590] « 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.*, vol. 23, no 5, p. 581–590, mai 1980.
- [591] M. Elhai, J. Avouac, A. Kahan, et Y. Allanore.  
« Systemic sclerosis: Recent insights ». *Joint Bone Spine*, déc. 2014.
- [592] M. Jammal, A. Kettaneh, J. Cabane, K. Tiev, et C. Toledano.  
« Capillaroscopie périunguéeale : une évaluation simple et fiable de toute pathologie de la microcirculation ». *Rev Méd Intern*, vol. 36, no 9, p. 603–612, sept. 2015.
- [593] F. van den Hoogen et al.  
« 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, no 11, p. 1747–1755, nov. 2013.
- [594] J. Avouac et al.  
« Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group ». *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no 3, p. 476–481, mars 2011.
- [595] T. Minier et al.  
« Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis ». *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 73, no 12, p. 2087–2093, déc. 2014.



**[596] M. Rubio-Rivas et al.**

« Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE) ».

Clin. Exp. Rheumatol., févr. 2017.

**[597] V. Hax et al.**

« Clinical algorithms for the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis ».

Semin. Arthritis Rheum., avr. 2017.

**[598] A J; Bannert, B; Vonk, M; et al; Distler, O; Chizzolini, C .**

Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database.

Annal of the Rheumatic Diseases,(2010) 69(10):1809–1815.

**[599] Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D.**

Interstitial lung disease in systemic sclerosis.

Rev des mal resp. 2007; 24(8): p. 1035–1046.

**[600] Steen V, Medsger TA.**

Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. Arthritis & Rheum. 2003 Feb; 48(2): p. 516–522.

**[601] Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al.**

Characterization of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL.

Chest. 2010 Dec; 138(6): p. 1383–1394.

**[602] Rhew EY, Barr WG.**

Scleroderma renal crisis: new insights and developments.

Curr rheum report. 2004 Apr; 6(2): p. 129–36.

**[603] Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al.**

Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival.

Arth & Rheum 2011 Nov; 63(11): p. 3522–3530.

**[604] M. Nikpour et M. Baron.**

« Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population based and observational cohort studies ».

Curr Opin Rheum, vol. 26, no 2, p. 131-137, mars 2014.

**605] Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al.**

Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis.

Ann of the Rheum Diseases. 2017 Nov; 76(11): p. 1897–1905.

**[606] HACHULLA E, AGARD C, ALLANORE Y , AVOUAC J, BADER-MEUNIER B, BELOTA ,et al.**

Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodémie Systémique, 2017 (révision janvier 2020).

Dispo sur :

[https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Sclerodermie\\_systemique\\_FR\\_fr\\_PNDS.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Sclerodermie_systemique_FR_fr_PNDS.pdf)

**[607] Milburn PB, Singer JZ, Milbur MA.**

Treatment of scleroderma skin ulcers with hydrocolloid membrane.

J Am Acad Dermatol 1989;21:200–4.

**[608] Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE.**

Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis.

Arthritis Rheum 2001;44:1841–7.

- [609] Frances C, Allanore Y, Cabane J, Carpentier P, Dumontier C, Hachulla E, et al. Management of digital ulcers from systemic scleroderma. *Presse Méd* 2008;37(2Pt2):271–85.
- [610] Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger Jr TA, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebocontrolled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199–206.
- [611] Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Bjerring P, Heickendorff L. Treatment of ischaemic ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:236–8.
- [612] Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93.
- [613] Agard C, Carpentier PH, Mouthon L, Clerson P, Gressin V, Bérezné A, et al. Use of bosentan for digital ulcers related to systemic sclerosis: a real-life retrospective French study of 89 patients treated since specific approval. *Scand JRheumatol* 2014;43(5):398–402.
- [614] Hachulla E, Hatron P-Y, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jego P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1009–15.

**[615] Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M.**

Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy.

Circulation 2005;112:2980-5.

**[616] Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al.**

Effect of Sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis – analysis from a single centre pilot study.

Ann Rheum Dis 2010;69:1475-8.

**[617] van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB.**

Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial.

Br J Rheumatol 1996; 35: 364-72.

**[618] Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al.**

A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma.

Arthritis Rheum 2001; 44: 1351-58.

**[619] Donald P Tashkin, Michael D Roth, Philip J Clements, Daniel E Furst et al.**

Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.

Lancet Resp Med. 2016 September ; 4(9): 708-719.

**[620] Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP.**

Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis— a retrospective analysis.

Rheuma2007; 46: 442-45.

**[621] Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK.**

Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis 2011; 70: 1104-07.

**[622] Tashkin DP, Elashoff R, Clements Pi, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al.**

Effect of one year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease.

Am J Respir Crit Care Med 2007;176(10):1026-34.

**[623] Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, 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

**[624] 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.

**[625] Wells AU.**

Interstitial lung disease in systemic sclerosis.

Presse Med 2014;43(10Pt 2):e329-43.

**[626] 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 Rheum 2010;28(2 Suppl. 58):S55-62.

**[627] Antoniou KM, Wells AU.**

Scleroderma lung disease: evolving understanding in light of newer studies.

Curr Opin Rheumatol 2008;20(6):686–91.

**[628] 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.

**[629] : L. Mouthon, A. Berezné, M. Brauner, M. Kambouchner, L. Guillevin, D. Valeyre**

Pneumopathie infiltrante diffuse.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 1035–46

**[630] 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.

**[631] Miele CH, Schwab K, Saggari 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.

**[632] Shah RJ, Boin F.**

Lung Transplantation in Patients With Systemic Sclerosis.

Curr Rheumatol Rep. 2017;19:23.

**[633] Simonneau G, Montani D, Celermajer D et al.**

Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension.

Eur Respir J 2019;53:1801913.

**[634] Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT.**

Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension.

J Rheumatol 2006;33:2347—50.

**[635] 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.

**[636] 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.

**[637] Launay D, Humbert M, Hachulla E.**

Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis.

Presse Méd 2006;35(12Pt2):1929-37.

**[638] 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

**[639] 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.

**[640] 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.

**[641] Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iosif V, Hamid AM, Provencher S et al.**

Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension.

Circulation. 2005; 111: 3105–11.

**[642] 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,

**[643] Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al.**

Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial.

Lancet 2008;371:2093–100.

**[644] 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.

**[645] 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.



**[646] 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

**[647] Galie 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.

**[648] Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al.**

Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension.

Circulation 2009;119:2894–903.

**[649] 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.

**[650] Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al.**

Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

N Engl J Med 2013;369: 319–29.

**[651] 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.

**[652] : 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.

**[653] Vallerie V, McLaughlin, Channick R, Chin K, Frey A, Gaine S, et al**

EFFECT OF SELEXIPAG ON MORBIDITY/MORTALITY IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: RESULTS OF THE GRIPHON STUDY .

Journ of the Ameri College of Card Vol 65, Issu 10 Supp, March 2015.

**[654] 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,

**[655] 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.

**[656] 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.

**[657] 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.

**[658] 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.

**[659] 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.

**[660] Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, et al.**

Lung and heart–lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group.

Presse Med. 2014 Oct;43(10 Pt 2):e345–363

**[661] Allanore Y, Avouac J, Kahan A .**

Systemic sclerosis: an update in 2008.

Joint Bone Spine. 2008 Dec; 75(6):650–5.

**[662] Mohokum M1, Hartmann P, Schlattmann P.**

The association of Raynaud syndrome with  $\beta$ blockers: a meta–analysis.

Angiology. 2012 Oct;63(7):535–40.

**[663] S.RiviereA.Mekinian.**

Étude rétrospective multicentrique française des atteintes cardiaques de la sclérodémie systémique : données de la base nationale.

Rev Méd Inter Vol 40, Supp 1, Jun 2019, P. 171–172.

**[664] Hoffmann–Vold AM, Midtvedt, Molberg ,Garen T, Gran JT.**

Prevalence of systemic sclerosis in south–east Norway.

Rheum. 2012; 51(9): p. 1600–1605.

**[665] Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V et al.**

Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis.

Rheum (Oxford) 2003; 42: 71–75.

**[666] Y. Cherif, R. Ben Salah, F. Frikha et al .**

Sclérodémie systémique : à propos de 77 cas .

70e Congr Société national franc ais de méd intern, Pari (La Villette), La Rev méd intern 35S (2014) 183–287 256. Doi : 10.1016/j.revmed.2014.10.299

**[667] Artaguine H, Hocar O, Akhadari N, Essaadouni L, Amal S.**

CO 40 : Les sclérodémies systémiques à travers une série de 73 cas.

Ann Derma Vénér. 2016 Apr 1; 143(4): p. S34. Doi : 10.1016/S0151–9638(16)30167–3

**[668] N. Benmostefa , B. Chaigne , B. Dunogué .**

Étude de comparaison de deux cohortes de patients algériens et caucasiens atteints de sclérodémie systémique.

78e Cong méd intern – Grenobl du 12 au 14 déc 2018 / Rev médecine intern 39 (2018) 110–189.

Doi : 10.1016/j.revmed.2018.10.282.

**[669] Adams Waldorf KM, Nelson JL.**

Autoimmune Disease During Pregnancy and the Microchimerism Legacy of Pregnancy.

Immun Investig. 2008 Jan 7; 37(5–6): p. 631–644.

**[670] Khan D, Ansar Ahmed S.**

The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases.

Frontier in Immun. 2016 Jan 6; 6: p. 635.

**[671] Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J.**

Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review.

Semin Arthritis Rheum. 2008;37:223–35.

**[672] Braham A, Baccouche D, Ben Ghorbel I, Mokni M, Houman MH, Ben Osman–Dahri A, et al.**

La sclérodémie systémique en Tunisie, étude de 71 observations.

Rev Méd Intern. 2003 Dec; 24(24): p. 428s–429s.

**[673] Mayes MD, Lacey 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(8): p. 2246–2255.

**[674] Coral–Alvarado et al.**

Systemic sclerosis: a world wide global analysis.

Clin Rheumatol 2009;28:757–765.

**[675] Le Guern, V., et al.**

Prevalence of systemic sclerosis in a French multi–ethnic county.

Rheum (Oxford) 2004;43(9):1129–37

**[676] Silman, A, et al.**

An epidemiological study of scleroderma in the west Midlands.

Br J Rheum 1988;27(4):286–90.

**[677] Tamaki T, Mori S, Takehara K.**

Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo.

Arch of derm research. 1991; 283(6): p. 366–371.

**[678] Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM.**

Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland.

Arthritis Car & Research. 2010 Feb; 62(2): p. 213–218.

**[679] Ikhlek , R.**

Sclérodémie systémique : à propos de 28 cas, services de Dermatologie et de Médecine Interne –CHU Mohamed VI– [Thèse].88 , 2011.

**[680] Binan Y1, 2, Konan M1, 2, Acko U1.**

Sclérodémie systémique : aspects démographique, clinique, sérologique et thérapeutique dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital Saint-Louis deparis : à propos de 75 cas.

RAFMI 2018; 5 (2): 713–12 P. 9 –21

**[681] Sharma, Vinod K; Trilokraj, Tejasvi; Khaitan, Binod K.**

Profile of systemic sclerosis in a tertiary care center in North India.

Indian J Dermato Venereol Leprol. 2006; 72(6):416–20.

**[664] Yedomon HG, Do Ango–Padonou F.**

La sclérodémie Etude épidémio-clinique de 20 cas Médecine d'Afrique Noire : 1991, 38 (7) : 491–496.

Dispo : <http://www.santetropicale.com/Resume/73802.pdf>

**[683] Krishnamurthy V, Porkodi R, Ramakrishnan S, Rajendran CP, Madhavan R,**

Achuthan K, et al. Progressive systemic sclerosis in south India.

J Assoc Physicians India. 1991 Mar;39(3):254–7

**[684] Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al.**

European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis.

I.Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres.

Ann of the rheum diseas. 2001 Jun; 60(6): p. 585–91.

**[685] Lamzef L, Zoubida T, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M.**

La sclérodémie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas.

Rev Méd Intern. 2012 Nov; 33: p. S149–S150. DOI: 10.1016/j.revmed.2012.03.245

**[686] Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ.**  
Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires.  
JCR: Jour of Clinical Rheum. 2011; 17(2): p. 59–63.

**[687] Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al.**  
Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma  
Trials and Research group database.  
Ann of the RheumaDiseas. 2012 Aug; 71(8): p. 1355–1360.

**[688] Zinoun M, Hali F, Benchikhi H.**

Les sclérodémies systémiques: profil épidémio-clinique à travers une série de 56  
cas.  
Ann de Dermat de Véné; 2014. p. S471–S472.

**[689] M, DUBOS .**

Intérêt d'une approche pluridisciplinaire dans l'évaluation et la prise en charge du  
handicap lié à la sclérodémie systémique , Université de Limoges [Thèse] 88–P73  
, 2015.

**[690] Pagalavan L, MRCP, S G Ong, MRCP Demography.**

Clinical and Laboratory Features of Systemic Sclerosis in a Malaysian Rheumatology  
Centre.  
Med J Malaysia. 2007; 62(2):117–21.

**[691] Cherif Y, Ben Salah R, Frikha F, Jallouli M, Dammak C, Garbaa S, et al.**

Défaillances viscérales au cours de la sclérodémie systémique.  
Revde Méd Intern. 2014 Dec; 35: p. 190.

**[692] R. Klii, I. Chaabene, M. Kechida ,et al.**

Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique.  
Rev Mal Resp, Vol 35, Supp, Jan 2018, P. 206.

**[693] M.Benasr,F.Jaziri,W.Skouri,T.Sami,K.Ben Abdelghani,T.Ben Abdallah.**

Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique. À propos de 54 patients.

Rev de MédIntern Vol37, Supp , Jun2016, P : 213.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.04.081>

**[694] Joulal,H.**

Profil immunoclinique de la sclérodémie systémique CHU Mohamed VI- [Thèse] 083 , 2018.

**[695] Rademaker M, Cooke ED, Almond NE and al.**

Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study.

BMJ. 1989 Mar;298(6673):561-4

**[696] Nagaraya V, Denton CP, Khanna D.**

Old medications and new targeted therapies in systemic sclerosis.

Oxford Journal Rheum ,2014 Jul.

**[697] D. Launay, M. Rémy-Jardin, P.Y. Hatron, E. Hachulla, I. Mastora, U. Michon-Pasturel, et al.**

l'étude séquentielle de l'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique par tomodensitométrie thoracique en haute résolution : à propos de 90 patients.

Rev Méd Interne 2002 ; 23 Snppl 5.

**[698] A.Mzabi ,F.Ben ,Fredj Ismail, et al .**

Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique.

REV MED RESP Vol32,JAN2015,PA191.



**[699] D.J.Terfani ,Z.Houari,K.Betahar,S.Lellou et al.**

Atteinte pulmonaire d'une sclérodémie systémique (SSC) : aspect clinique, thérapeutique et évolutif Service de pneumologie, EHU, Oran, Alg.

Rev Malad Resp Vol32, Supp, Jan 2015, P :277–278.

**[700] N H. Guediche,T. BenSalem,Z .Teyeb,M. Lamloum, et al .**

Pneumopathie interstitielle au cours de la sclérodémie systémique.

Rev Méd Int, Jun 2016, Pa 179.

**[701] I.Miniaoui,A.Bourigua,R.Jabla,S.Hammamil,Kochtali.**

Pneumopathies infiltrantes diffuses au cours de la sclérodémie systémique.

Rev Méd Int Vol 37, Supp, Jun 2016, Pa 178–179.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.04.020>

**[702] Jeddou I.**

Les manifestations pulmonaires de la sclérodémie systémique, [thèse du doctorat en médecine], Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;2013, 278 p.

**[703] Thomas Hügler, Philipp Schuetz, Thomas Daikeler, Alan Tyndall, Marco Matucci–Cerinic, Ulrich A. Walker, Jacob M. van Laar, EUSTAR members.**

Late-onset systemic sclerosis—a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database.

Rheum, Vol 50, Issue 1, Jan 2011, P 161–16.

**[704] Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al.**

Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high resolution CT versus radiography.

Rad. 1990;176:755–759.

**[705] I. Marie, H. Lévesque, S. Dominique, P.Y. Hatron, U. Michon–Pasturel, M. Remy–Jardin, H. Courtois.**

Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique.

Rev Méd Intern, Vol 20, Issue 11, Nov.1999, Pages 1004–1016

**[706] Hachulla E, Launay D.**

Sclerodermie systemique.

EMC – Rhum–Orthop. 2005,Sep;2(5):479–500.

**[707] OUDA,K.**

LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DE LA SCLERODERMIE Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay–Ismail de Meknès (A propos de 5 cas ) [thèse du doctorat en médecine]

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès ,2019,P :102.

**[708] Avouac J, Kahan A, Allanore Y.**

Atteinte de l'appareil locomoteur au cours de la sclerodermie systemique.

In: Sclerodes. 2em edit Paris: Med–Line ed.; 2011. p.333–52.

**[709] Maboury. D, Bamba Ndiaye.M, Kane A.**

Pulmonary hypertension in scleroderma: about 12 cases .

the Pan Afr Medical Journal 2012 janv. 18. French .

**[710] Baron M, Lee P, Keystone EC.**

The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (Scleroderma).

Ann Rheum Dis 1982;41:147–52.

**[711] W.Bouissar,F.Alaoui,K.Echchilali.**

L'atteinte ostéoarticulaire au cours de la sclérodémie : 112 cas.

Rev Méd Intern Vol 37, Supp 2, Dec 2016, p 335–336.

**[712] Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD.**

Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey.

Rheum. 2011 Apr 1; 50(4): p. 762–767.

**[713] Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, et al.**

Radiological hand involvement in systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis. 2006 Aug;65(8):1088–92.

**[714] Fadoua Allali, Latifa Tahiri, Adil Senjari et al.**

Erosive Arthropathy in systemic sclerosis.

Published online 2007 Sep 22. doi: 10.1186 / 1471–2458–7–260

**[715] Bruley des Varannes S, Galmiche JP , Bernades P, Bader JP.**

Douleurs épigastriques et régurgitations : épidémiologie descriptive dans un échantillon représentatif de la population française adulte.

Gastroenterol Clin Biol 1988 ; 12 : 721–728.

**[716] M.Le Noir deCarlan A.Lescoat G.Coiffier G.Bouzilléet al .**

Caractérisation des troubles moteurs œsophagiens au cours de la sclérodémie systémique par manométrie de haute résolution.

Rev Méd Intern Vol37, Supp1, Jun 2016, P 142–143.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.04.267>

**[717] F.Jaziri.W.Skouri,O.Hentati, M.Elleuch,M.Madiha,T.Sami,et al.**

Atteinte hématologique au cours de la sclérodémie systémique.

Rev Méd InterneVol 38, Supp 1, June 2017, P : 257. Doi :

10.1016/j.revmed.2017.03.235

**[718] Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al.**

Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients.

Med 2002;81:139–53.

**[719] Steen VD, Medsger Jr TA.**

Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma.

Arthritis Rheum 2000;43:2437–44

**[720] Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger Jr TA, Lavine SJ, Owens GR, et al.**

The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature.

Am J Med 1985;79:183–92.

**[721] Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, et al.**

Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients.

Arthritis Rheum 1985;28:1259–66.

**[722] Ferri C, Emdin M, Nielsen H, Bruhlmann P.**

Assessment of heart involvement.

Clin Exp Rheum 2003;21(3suppl29):S24-8.

**[723] Ahmad QM, Shah IH, Nauman Q, Sameem F, Kamili MA.**

Cardiac involvement in patients of systemic sclerosis.

Indian journal of derma. 2008; 53(4): p. 215-6.

**[724] Wang J, Assassi S, Guo G, Tu W, Wu W, Yang L, et al.**

Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort.

Clin rheum. 2013 May; 32(5): p. 617-21.

**[725] Steen VD, Medsger TA Jr.**

Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis.

Arthritis Rheum. 1998 Sep;41(9):1613-9

**[726] F.Jaziri .M.Bennasser .S.Barbouche.R.Aoudia.**

Atteinte rénale au cours de la sclérodémie systémique. À propos de 54 cas.

Rev Méd Intern Vol37, Supp 2, Dec 2016, P.337.

**[727] Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A, Baron M, Pope J, et al.**

Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis:

Results from the

Canadian Scleroderma Research Group.

Arthritis Care & Research. 2012 Sep; 64(9): p. 1405-1414.

**[728] Sharma S, Kumar U.**

Scleroderma overlap syndromes.

Intern Journal of Rheum Diseas. 2016 Sep 1; 19(9): p. 831-833.

**[729] Barnes J, Mayes MD.**

Epidemiology of systemic sclerosis.

Current Opin in Rheum. 2012 Mar; 24(2): p. 165–170.

**[730] Ross.I , Stevens. W, Rabusa.C , Wilson M.**

The Role of Inflammatory Markers in Assessment of Disease Activity in Systemic Sclerosis

Clin Exp Rheum. Jul–Aug 2018;36 Suppl 113(4):126–134. Epub 2018 Sep 29.

**[731] B Admou, N Arji, F Seghrouchni,et al.**

Faible prévalence des anticorps anti-centromère dans la sclérodémie au Maroc (à propos de 272 cas).

JLE, Vol 65, num 3, Mai–Juin 2007.

**[732] Bettoni L, Geri A, Danieli E et al.**

Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median age of 3 years.

Clin Rheum; 2002 Jun;21(3):244–50.

**[733] L.Mouthon,A.Berezné, et al.**

Therapeutic management of systemic sclerosis.

Press Médical Vol35, Issu 12, Part 2, Dec 2006, P. 1975–1982.

**[734] O.Bielecka, R Landewé, J Avouac, et al.**

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR).

Ann Rheum 19 Jan 2009.

**[735] Lopez–Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA.**

Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin–converting–enzyme blockade.

N Engl J Med 1979;300:1417–19

**[736] Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr.**

Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors.

Ann Intern Med 1990;113:352-7.

**[737] Steen VD, Medsger TA Jr.**

Long-term outcomes of scleroderma renal crisis.

Ann Intern Med 2000;133:600-3

**[738] S. Panopoulos ,K. Chatzidionysiou ,MG Tektonidou .**

Treatment modalities and drug survival in a systemic sclerosis real-life patient cohort.

Arthritis Research & Therapy vol 22, Article num: 56 (2020).

**[739] G. Spencer-Green.**

« Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases ».

Arch. Intern. Med., vol. 158, no 6, p. 595-600, mars 1998.

**[740] M Jouvray , D Launay , S Dubucquoi et al.**

Whole-Body Distribution and Clinical Association of Telangiectases in Systemic Sclerosis.

JAMA Derm. 2018 Jul 1;154(7):796-805

**[741] Vaianu Leroy-Colavolpe.**

Évaluation des troubles de la pigmentation dans la sclérodémie systémique : étude rétrospective d'une cohorte de 239 patients.

Méd humain et pathologi. 2017. ffdumas01657521f.

[742] S. Driouacha, A. Mounira, S. Elkhadera, A. Zinebia, M. El Baajb, M.K. Moudden.  
Compression du nerf radial au poignet par une calcinose pseudo-tumorale au cours  
d'une sclérodémie systémique .

Ann dermae et vénér (2020) 147, 366—369.

[743] I. Marie, H. Lévesque, S. Dominique, P.Y. Hatron, U. Michon–Pasturel, M.  
Remy–Jardin, et al.

Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique.

Rev Méd Intern, Vol 20, Issu 11, November 1999, P. 1004–1016.

[744] Andrea Low Hsiu Ling, MRCP, MCI, Teng Gim Gee, MBBS, MCI.

Law Weng Giap Disease Characteristics of the Singapore Systemic Sclerosis Cohort.  
Proceedings of Singapore.

Healthcar Vol 22; Number 1; 2013

[745] LACOSTE, M.

Etude descriptive monocentrique de la file active des patients atteints de  
sclérodémie systémique. [thèse du doctorat en médecine]

Service de méd interne A du CHU de Limoges le 26 sep 2017.

[746] CP Simeón–Aznar , V. Fonollosa–Plá , Carles Tolosa–Vilella , et al.

Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis Survival, Prognostic Factors,  
and Causes of Death.

Med (Baltimore). 2015 Oct.

[747] Al–Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM.

Determinants of Morbidity and Mortality of Systemic Sclerosis in Canada.

Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb;39(4):269–77E86.



**[748] Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP.**

Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ

disease: a retrospective cohort study.

QJM. 2010 Feb 1;103(2):109–15.

**[749] Garcia Hernandez FJ, Ocana C, Mateos L et al.**

Iloprost for severe Raynaud's phenomenon and ischaemic ulcers related with systemic diseases.

Med Clin. 2004 apr;122(13):501–4.

**[750] Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al.**

Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension.

Eur Respir J. 2010 Sep 1;36(3):549–55.

**[751] Miller DP, Gomberg–Maitland M, Humbert M.**

Survivor bias and risk assessment.

Eur Respir J. 2012 Sep 1;40(3):530–2.

**[752] Harris ML, Rosen A.**

Autoimmunity in scleroderma.

Curr opin Rheum 2003;15:778–84.

**[753] Rodnan G.P, Benedek T.G.**

An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (Diffuse scleroderma).

Ann. Int. Méd.,1962,57,2,305–319.

**[754] Armando Gabrielli, Enrico V. Avvedimento, M.D., Thomas Krieg.**

Scleroderma.

N Engl J Med 2009; 360:1989–2003.