

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 246

**MANIFESTATIONS PULMONAIRES
DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE
(A PROPOS DE 08 CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Imane JEDDOU

Née le 03 Mars 1989 à Kénitra

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Sclérodermie systémique – Pneumopathie interstitielle –
Hypertension artérielle pulmonaire.

JURY

Mr. J. CHAARI

Professeur de Médecine Interne

Mr. K. ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

Mme. M. MAAMAR

Professeur de Médecine Interne

Mr. A. ABOUZAHIR

Professeur de Médecine Interne

Mr. H. EL OUAZZANI

Professeur de Pneumologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

17 JUIN 2013

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : **Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie - Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie

Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. KARIM Abdelouahed
 Pr. KENDOSSI Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie

Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Moncef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie

Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique

Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Cardiologie
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. Ahmed JAHID
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation

Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**Enseignants Militaires*

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général

des Forces Armées Royales.

Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE HÉRITIÈRE

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Médecin Général de Corps d'Armée

Abdelaziz BENNANI

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

*En témoignage de notre grand respect,
notre profonde considération et sincère admiration*

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Ahmed MOUDENE

Professeur De Traumatologie Orthopédie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre respect

A

A Monsieur le Médecin Colonel Major

M'barek DIMOU

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelkarim MAHMOUDI

Professeur de Réanimation.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect

A Monsieur le Médecin Colonel Major

Hassan ISMAILI

Professeur de traumatologie orthopédie

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A ma très chère mère

Touria AKRIM

*Oh la plus chère et tendre, nulle dédicace ne pourrait
exprimer mon énorme gratitude et mon profond respect.*

*Vous m'avez appris à parler et écrire d'abord,
à raisonner et respecter ensuite.*

*Vous m'avez appris que rien n'est impossible,
que la vigueur est la clé de la réussite.*

*Vous avez toujours été là dans mes égarements
pour me montrer le chemin.*

*Vous avez toujours réussi à connaître mes états d'âmes
et à me prendre la main.*

*Il vous a fallu bien des talents pour être à mes côtés
dans toutes les circonstances.*

*Il vous a fallu bien des labeurs pour me guider
dans la voie du savoir, du défi et de la prospérité.*

*Vivante comme le jour, tendre comme la nuit,
rien qu'en vous regardant je redeviens enfant.*

*Vigoureuse comme le feu, élégante comme l'eau,
rien qu'en pensant à vous je me sens enchantée.*

Je vous dois ce que je suis, ce que je serai ;

Je vous dois mes réussites et mes allégresses ;

Je vous dois ma vie.

Je n'ai qu'un espoir, celui de vous honorer ;

*J'espère que vous aller voir en ce travail, achèvement
de longues années et début de longues autres, une fierté.*

Je vous aime ma très chère maman.

À mon père, Mohamed JEDDOU

Qui m'a toujours soutenu.

*Qui m'a transmis sa soif de savoir et son amour
pour la science.*

*Je vous témoigne toute ma reconnaissance
pour votre amour et votre dévouement.*

A ma chère petite sœur

Selma JEDDOU

Tu as toujours été ma « meilleure amie » et tu le resteras pour toujours.

Ta compagnie est remplie de belles surprises et de gaieté.

Puissions-nous être toujours réunies avec l'assistance de Dieu.

Merci pour ton affection, tes encouragements et ton soutien.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

Je suis fière de toi.

Je t'aime ma petite princesse.

A mon cher petit frère

Youssef JEDDOU

Tu as toujours été mon « grand ami », et tu le seras à jamais.

Chaque moment passé avec toi est inoubliable.

*Merci d'être à mes côtés pour me soutenir et me supporter dans toutes
les circonstances.*

Je te souhaite une vie prospère et un avenir glorieux.

Je suis fière de toi fréro

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments d'amour et de
fraternité.*

A mon cher frère et ami

Aziz LAMGHARI

*Ce travail n'aurait pu voir le jour sans ton aide,
ton soutien, ta compréhension et ton amour.*

*Toutes ces années passées à besogner s'achèvent
aujourd'hui et se continuent demain.*

*J'espère te trouver à mes côtés jusqu'au bout,
au bout de l'objectif final que nous nous sommes tracés.*

*Je te souhaite une vie épanouie pleine de belles surprises
et un avenir brillant*

*Puisses-tu trouver, cher ami, dans ces lignes le témoignage
de ma reconnaissance et de mon affection.*

Qu'Allah tout puissant te bénisse et t'assiste dans ton chemin.

*A ma très chère sœur Leïla Annanaïe,
son époux EL Hassan
et leurs enfants Adam, Salma et Lina*

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour
ont été une grande source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieuse.
Je vous souhaite tout le bonheur et la paix que vous mériter.
Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement
pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours
poussé à donner le meilleur de moi-même.*

A mes grands-parents

A ma grand-mère Fatima AJROU

*Tes prières et tes encouragements tout au long de ma modeste vie ont été
pour moi d'un grand soutien.*

Je te suis reconnaissante pour ton dévouement et tes sacrifices.

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de tendresse
et d'amour.*

Qu'Allah te protège et te garde en bonne santé.

A mes tantes et à mes oncles

A ma très chère tante Malika AKRIM

Je te remercie pour tous les moments de joie que nous avons partagés,

*Je te remercie également pour tous les voyages
que nous avons faits et que nous ferons ensemble...*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments
de tendresse et d'amour.*

À mes cousines et mes cousins

Je n'oublierai jamais les moments que nous avons partagés.

*Je vous souhaite, ainsi qu'à vos familles,
tout le bonheur et la sérénité.*

À la Famille Lamghari

*Je vous dédie ce travail en témoignage
d'amour et d'attachement.*

À tous mes enseignants

*Qui sont pour moi une source de motivation
et des modèles à suivre.*

*À mes chères amies et collègues
Amal, Landrina, Khadija, Houda et Roula
Pour les bons moments partagés ensemble.*

*J'ai beaucoup appris de vous,
J'espère que notre amitié se perpétuera à jamais.*

*À toute la promotion 2006
de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire
et de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*À toute personne qui a contribué
de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.



Remerciements



A mon Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Jilali CHAARI
Professeur de Médecine interne
à l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed-V

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compréhension et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration,

Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime
et de notre respect profond et sincère.

*À mon Maître et Directeur de Thèse
Monsieur le Professeur Khaled ENNABI
Professeur de Médecine interne
à l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed-V*

*Je vous remercie d'avoir bien voulu me confier ce travail riche
d'intérêt et me guider dans chaque étape de sa réalisation.*

*Vos encouragements inlassables, votre patience illimitée
et votre sens du devoir m'ont énormément marqué.*

*Grande est ma gratitude pour le temps précieux
que vous avez sacrifié pour mener à bien la direction de ce travail.*

*Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect
et de ma reconnaissance sincère.*

*A mon Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur Ali ABOUZAHIR
Professeur de Médecine interne
à l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed-V*

*Nous sommes particulièrement touchés
par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.

*Veuillez accepter, cher maître, notre grande
estime et haute considération.*

*A mon Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur Mouna MAAMAR
Professeur de Médecine interne
à l'Hôpital Ibn Sina-Rabat*

*Nous sommes profondément reconnaissants
de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre grande compétence professionnelle,
votre dynamisme et votre extrême sympathie.*

*Veillez croire en l'assurance de notre respect profond
et de notre vive reconnaissance.*

*A mon Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur Hanane El Ouazzani
Professeur de Pneumologie
à l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed-V*

*Nous sommes très honorée de vous compter
parmi les membres de mon jury.*

*Nous avons été particulièrement touchés par la simplicité,
l'empathie et la rigueur qui caractérisent votre travail.*

*Permettez nous, cher maître, de vous exprimer notre grande
estime et notre profonde gratitude.*

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5 fluoro-uracile

AAN : Anticorps anti-nucléaires

Ac : Anticorps

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ACR : American College of Rheumatology

TGF- β R : Récepteur du transforming growth factor β

ADN ou DNA : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénopathies

AFP : Alpha-foeto-protéine

AMM : Autorisation de mise au marché

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATS : American Thoracic Society

BNP : Brain natriuretic peptide

CA 19.9 : Carbohydrate Antigen 19-9

CD : Classe de différenciation

CE : Cellule endothéliale

CPT : Capacité pulmonaire totale

CRS : Crise rénale sclérodermique

CTGF : Connective tissue growth factor

CVF : Capacité vitale forcée

CYC : Cyclophosphamide

DAD : Dommage alvéolaire diffus

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

DP : D-pénicillamine

ECG : Eléctro-cardiographie

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
ERS : European Respiratory Society
ESC : European Society of cardiology
EULAR : The European League Against Rheumatism
FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique
GDS : Gaz de sang
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTAPi : Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique
HTP : Hypertension pulmonaire
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IT : Insuffisance tricuspidienne
IV : Voie intra-veineuse
LB : Lymphocyte B
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
LT : Lymphocyte T
MMF : Mycophenolate mofetil
MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1
MTX : Méthotrexate
NO : Monoxyde d'azote
NYHA : New York Heart Association
OMI : Œdème des membres inférieurs
OMS ou WHO : Organisation mondiale de la santé
PAP : Pression artérielle pulmonaire, **PAPm** : PAP moyenne, **PAPs** : PAP systolique

PDGF β : Platelet derived growth factor beta

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique

PIU ou UIP ou PIC : pneumopathie interstitielle usuelle ou commune

PNT : Pneumopathie

PO : Pneumopathie organisée

RGO : Reflux gastro-oesophagien

ROS : espèces réactives d'oxygène

RT : Radiographie thoracique

ScS : Sclérodermie systémique

TDM HR : Tomodensitométrie haute résolution

TGF- β : Transforming growth factor- β

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

TSH : Thyroestimuline

UD : Ulcère digital

USA : Etats unis d'amérique

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VIH ou HIV : Virus d'immunodéficience humaine

VIP : Vaso-active intestinale peptide

VIT : Vitesse d'insuffisance tricuspидienne

VS : Vitesse de sédimentation



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Origine géographique des patients

Figure 2 : Répartition en fonction du type de sclérodermie

Figure 3 : Répartition des patients en fonction du type d'atteinte d'organe

Figure 4 : Répartition des atteintes pulmonaires.

Figure 5 : Profil immunologique des patients

Figure 6 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel bilatéral diffus fait d'opacités linéaires

Figure 7 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral diffus

Figure 8 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel bilatéral basal fait d'opacités linéaires associé à des bronchectasies

Figure 9 : Radiographie thoracique montrant un nodule pleural apical gauche de contours spiculés (flèche rouge) et deux nodules droits (flèches noires) associés à un syndrome interstitiel bilatéral diffus fait d'opacités linéaires

Figure 10 : Radiographie thoracique montrant un syndrome alvéolaire basal bilatéral

Figure 11 : Radiographie thoracique montrant un syndrome alvéolaire basal bilatéral associé à une pleurésie bilatérale

Figure 12 : Radiographie thoracique montrant une cardiomégalie, une saillie de l'arc moyen gauche et une dilatation des artères pulmonaires

Figure 13 : TDM thoracique montrant un aspect en verre dépoli

Figure 14 : TDM thoracique montrant un épaississement septal

Figure 15 : TDM thoracique montrant des réticulations inter et intra-lobulaires (flèche noire) et des lésions micronodulaires (flèche blanche)

Figure 16 : TDM thoracique montrant un syndrome interstitiel micronodulaire prédominant en périphérie et des bronchectasies

Figure 17 : TDM thoracique montrant un syndrome interstitiel fait d'un aspect en verre dépoli, d'opacités réticulo-micronodulaires et d'opacités nodulaires

Figure 18 : TDM thoracique montrant un épaississement pleural bilatéral associé à un syndrome interstitiel fait de lignes septales et de multiples nodules

Figure 19 : TDM thoracique montrant une adénomégalie médiastinale sous carinaire (flèche blanche)

Figure 20 : TDM thoraciques montrant des poumons emphysémateux siège d'un nodule du lobe supérieur gauche

Figure 21: TDM thoracique montrant des adénopathies médiastinales

Figure 22: Répartition des patients atteints de fibrose pulmonaire selon le traitement

Figure 23 : Images représentant les principales caractéristiques de la sclérodermie

Figure 24 : Activation des fibroblastes au cours de la ScS

Figure 25 : Lésions lors des différentes étapes de la sclérodermie.

Figure 26 : Phénomène de Raynaud de la main (à droite) et plantaire (à gauche)

Figure 27 : Mégacapillaires bien visibles à l'œil nu à la sertissure de l'ongle

Figure 28 : Sclérose cutanée

A : Sclérodactylie

B : Faciès sclérodermique

C : Limitation de l'orifice buccal

D : Sclérose du dos

Figure 29 : Score de Rodnan modifié.

Figure 30 : A : Ulcération digitale

B : Gangrène digitale

C : Cicatrices pulpaire

Figure 31 : Télangiectasies du visage (A), de la main (B) et de la muqueuse labiale (C)

Figure 32 : Lésion de calcinose (A, flèche) visible sur la radiographie conventionnelle (B, flèche)

Figure 33 : Etat cachectique chez une patiente atteinte de ScS

Figure 34 : Fibroscopie digestive montrant un estomac pastèque

Figure 35 : Radiographie des mains montrant une acro-ostéolyses des phalangettes

Figure 36 : Aspects en immunofluorescence des anticorps antinucléaires

Figure 37 : A gauche : capillaroscopie normale – A droite : Capillaroscopie montrant des capillaires dilatés et tortueux (flèche), une destruction capillaire (tête de flèche), et une néovascularisation (étoile)

Figure 38 : Classification en ScS limitée et ScS diffuse selon LeRoy et al.1988

Figure 39 : Critères de classification des sclérodermies débutantes selon LeRoy et Medsger 2001[91]

Figure 41 : Syndrome CREST. C : Calcinose – R : Raynaud – E : atteinte Œsophagienne – S : Sclérodactylie – T : Télangiectasies

Figure 42 : Physiopathologie de la pneumopathie interstitielle

Figure 43: Représentation simplifiée de l'interstitium

Figure 44 : RT montrant un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral diffus évocateur d'une PID chez un patient atteint de ScS

Figure 45 : TDM HR chez des patients sclérodermiques.

Figure 46 : Aspect histologique de la PID

Figure 47 : Pronostic des pneumopathies interstitielles selon les données de la TDM HR et des EFR

Figure 48 : Algorithme de gestion de l'atteinte interstitielle pulmonaire au cours de la ScS

Figure 49 : Principaux médiateurs potentiellement impliqués dans la pathogénie de l'HTAP de la ScS

Figure 50 : Echo-doppler cardiaque durant une insuffisance tricuspide mesurant le gradient de pression entre l'oreillette et le ventricule droit (flèche). Chez ce patient souffrant d'HTAP, la VIT est de 3.24m/s correspondant à une PAPs de 42mmHg [194]

Figure 51 : Artériole pulmonaire d'un patient présentant une HTAP au cours de la ScS montrant une hypertrophie de la média

Figure 52 : Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la ScS selon Hachulla et al (2009)

Figure 53 : Approche thérapeutique de l'HTAP

Figure 54 : Algorithme de traitement de l'HTAP selon les recommandations de l'OMS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Signes cliniques des atteintes pulmonaires de la ScS

Tableau 2 : Résultat de la radiographie thoracique

Tableau 3 : Résultat du scanner thoracique

Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients inclus dans notre étude.

Tableau 5 : Récapitulatif des caractéristiques biologiques et fonctionnelles de notre série de patients.

Tableau 6 : Caractéristiques morphologiques et histologiques des cas inclus dans notre série.

Tableau 7 : Traitement et évolution de l'atteinte pulmonaire chez les patients de notre série.

Tableau 8 : Physiopathologie de la ScS

Tableau 9 : Manifestations cliniques majeures de la sclérodermie systémique

Tableau 10 : Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires

Tableau 11 : Examens complémentaires à réaliser dans la ScS

Tableau 12 : Critères diagnostiques de L'ACR 1980.

Tableau 13 : Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism de la sclérodermie systémique 2013.

Tableau 14 : Critères de classification des sclérodermies débutantes selon LeRoy et Medsger 2001 [91].

Tableau 15: Caractéristiques de la sclérodermie systémique dans notre étude et dans la littérature.

Tableau 16 : Manifestations pulmonaires au cours de la sclérodermie systémique

Tableau 17 : Répartition de l'atteinte pulmonaire dans 5 pays :

Tableau 18 : Classification ATS / ERS des PID idiopathiques (*par ordre de fréquence décroissant*) [116] :

Tableau 19 : Index de Borg à réaliser à la fin du test de marche de 6 min

Tableau 20 : Fréquence des signes cliniques, fonctionnelles et morphologiques lors de l'atteinte pulmonaire interstitielle de la ScS.

Tableau 21 : Facteurs de mauvais pronostic lors d'une pneumopathie interstitielle

Tableau 22 : Thérapeutiques actuelles de la pneumopathie interstitielle au cours de la sclérodermie systémique.

Tableau 23 : Classification de l'HTAP d'après les conclusions du congrès mondial de Dana Point en 2008

Tableau 24 : Mécanismes impliqués dans la genèse de l'HTAP au cours de la ScS

Tableau 25 : Classification internationale fonctionnelle de l'HTAP émise par l'OMS et la New York Heart Association (NYHA) en 1998

Tableau 26 : Données cliniques, morphologiques et fonctionnelles au cours de l'HTAP de la ScS

Tableau 27 : Critères pronostiques de l'hypertension artérielle pulmonaire

Tableau 28 : Recommandations de réalisation du cathétérisme cardiaque droit lors d'une sclérodermie systémique selon Khanna et al. 2013

Tableau 29 : Surveillance des patients atteints d'HTAP selon les recommandations ESC/ERS [179]

Tableau 30 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques du cancer pulmonaire associé à la ScS

Tableau 31 : Fréquence des manifestations respiratoires au cours de la sclérodermie systémique.



Sommaire



I.INTRODUCTION :	2
II.MATERIEL ET METHODES :	5
1.Critères d'inclusion :	5
2.Critères d'exclusion :	5
3.Recueil des données :	5
III.RESULTATS :	9
1. Données épidémiologiques :	9
2. Données cliniques :	10
2.1 Les antécédents :	10
2.2 Données spécifiques en lien avec la sclérodermie :	10
2.3 Modes d'installation :	12
2.4 Signes cliniques spécifiques à l'atteinte pulmonaire :	13
3. Données paracliniques :	15
3.1 Profil immunologique :	15
3.2 Bilan biologique :	15
3.3 Radiographie thoracique standard :	16
3.4 Tomodensitométrie thoracique haute résolution :	21
3.5 Explorations fonctionnelles respiratoires :	27
3.6 Electrocardiographie ECG:	27
3.7 Echo-doppler cardiaque transthoracique:	27
3.8 Le cathétérisme cardiaque droit:	28
3.9 L'anatomie pathologique:	28
3.10 La manométrie œsophagienne:	28
4. Traitement :	29
5. Evolution :	31

IV.DISCUSSION :	37
1. La sclérodermie systémique :	37
1.1 Définition :	37
1.2 Physiopathologie :	37
1.2.1 Etiologies :	37
1.2.1.1. Prédisposition génétique :	37
1.2.1.2 Facteurs environnementaux :	38
1.2.1.3 Microchimérisme :	39
1.2.2 Pathogénie :	39
1.2.2.1 Anomalies vasculaires:	40
1.2.2.2 Anomalies des fibroblastes :	41
1.2.2.3 Activation du système immunitaire :	44
1.3 Manifestations cliniques :	47
1.3.1 Manifestations cutanées :	47
1.3.1.1 Phénomène de Raynaud :	47
1.3.1.2 Sclérose cutanée :	49
1.3.1.3 Ulcères digitaux UD:	52
1.3.1.4 Télangiectasies:	53
1.3.1.5 Calcinose cutanée:	54
1.3.1.6 Autres manifestations cutanées:	54
1.3.2Manifestations muqueuses :	55
1.3.3 Manifestations digestives :	55
1.3.4 Manifestations pulmonaires :	58
1.3.5 Manifestations cardiaques :	58
1.3.6 Atteinte rénale :	60
1.3.7Manifestations musculo-squelettiques :	62

1.3.8 Atteinte du système nerveux :	64
1.3.9 Atteinte oculaire :	64
1.3.10 Handicap et qualité de vie :	64
1.3 Examens complémentaires :	66
1.3.1 Biologie :	66
1.3.1.1 Anomalies immunologiques:	66
1.3.1.2 Syndrome inflammatoire:	69
1.3.2 Capillaroscopie unguéale :	69
1.3.3 Biopsie cutanée :	70
1.3.4 Evaluation de l'atteinte viscérale :	70
1.4 Critères diagnostiques :	72
1.4.1 Critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1980:	72
1.4.2 Critères de l'American College of Rheumatology en collaboration avec l'European League Against Rheumatism ACR/EULAR 2013:	73
1.5 Classification:	75
1.5.1 Classification de Barnett 1969:	75
1.5.2 Classification de Leroy et al 1988:	75
1.5.3 Classification de Leroy et Medsger 2001:	78
1.5.4 Sclérodémie sine scleroderma:	79
1.5.5 Syndrome de CREST:	80
1.6 Diagnostic différentiel:	82
2. L'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique :	83
2.1 Formes cliniques :	84
2.2 Données épidémiologiques :	86

3. La pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire :	90
3.1 Epidémiologie :	90
3.2 Classification :	91
3.3 Physiopathologie :	93
3.3.1 Physiopathologie de la pneumopathie interstitielle :	93
3.3.2 Rappel sur l'interstitium :	97
3.4 Signes cliniques :	98
3.5 Examens biologiques et sanguins :	100
3.5.1 Bilan immunologique :	100
3.5.2 Autres examens biologiques :	101
3.6 Radiographie thoracique standard :	102
3.7 Tomodensitométrie thoracique haute résolution :	104
3.8 Explorations fonctionnelles respiratoires :	107
3.8.1 Spirométrie :	107
3.8.2 Mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone:	108
3.8.3 Gazométrie artérielle :	109
3.8.4 Test de marche de 6 minutes et index de Borg:	110
3.9 Lavage bronchiolo-alvéolaire :	111
3.10 Anatomie pathologique :	112
3.11 Rôle de la dysfonction œsophagienne :	114
3.12 Pronostic :	116
3.13 Evolution :	118
3.14 Dépistage et surveillance:	119
3.15 Traitement :	119
3.15.1 Traitement symptomatique :	120
3.15.2 Les agents antifibrosants :	120

3.15.3 Les corticostéroïdes :	121
3.15.4 Les immunosuppresseurs :	121
3.15.4.1 Le cyclophosphamide :	122
3.15.4.2 Mycophénolate mofétil :	124
3.15.4.3 Azathioprine :	124
3.15.5 Chimiothérapie à forte dose et autogreffe de cellules souches périphériques :	124
3.15.6 La transplantation pulmonaire :	125
3.15.7 Perspectives thérapeutiques :	125
4. L'hypertension artérielle pulmonaire :	129
4.1 Définition :	129
4.2 Classification révisée de L'HTAP (Dana Point 2008):	129
4.3 Physiopathologie :	132
4.4 Epidémiologie :	135
4.5 Signes cliniques :	136
4.6 Signes biologiques :	137
4.7 Electrocardiogramme (ECG) :	138
4.8 Imagerie thoracique :	138
4.9 Echo-doppler cardiaque :	139
4.10 Les explorations fonctionnelles respiratoires :	140
4.10.1 Spirométrie et mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone DLCO :	140
4.10.2 Test de marche de 6 minutes TD6M:	141
4.11 Cathétérisme cardiaque droit :	141
4.12 Anatomie pathologique :	143
4.13 Evolution et pronostic :	145

4.14 Dépistage de l'HTAP au cours de la ScS :	146
4.15 L'HTAP de la sclérodermie est parfois multifactorielle :	149
4.15.1 Maladie veino-occlusive :	149
4.15.2 Hypertension pulmonaire sur pneumopathie infiltrante diffuse.....	149
4.16 Prise en charge thérapeutique :	150
4.16.1 Mesures générales :	151
4.16.2 Traitement conventionnel :	152
4.16.3 Traitements médicamenteux spécifiques :	153
4.16.3.1 Prostacycline :	153
4.16.3.2 Analogues de la prostacycline :	154
4.16.3.3 Inhibiteurs de l'endothéline-1 :	154
4.16.3.4 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 :	155
4.16.3.5 Autres thérapeutiques spécifiques :	155
4.16.3.6 Transplantation pulmonaire :	156
5. Cancer broncho-pulmonaire :	158
5.1 Epidémiologie :	158
5.2 Physiopathologie :	159
5.3 Evaluation clinique :	160
5.3.1 Antécédent :	160
5.3.2 Bilan biologique :	161
5.3.3 Bilan radiologique :	161
5.3.4 Bilan fonctionnel :	162
5.4 Etude histologique :	162
5.5 Traitement :	163
5.6 Pronostic :	163

6. Autres manifestations pulmonaires :	165
6.1 Infection pulmonaire :	165
6.2 Atteinte des voies aériennes :	167
6.3 Atteinte pleurale.....	168
6.4 Atteinte œsophagienne et RGO :	168
6.5 Toxicité médicamenteuse :	168
6.6 Atteinte des muscles respiratoires.....	170
6.7 Atteinte de la peau du tronc.....	170
V.CONCLUSION :	172
ANNEXES	174
RESUMES	184
BIBLIOGRAPHIE	188



Introduction



I.INTRODUCTION :

La sclérodermie systémique est une maladie de système rare, qui touche le tissu conjonctif de la peau, des vaisseaux et des viscères (poumon, cœur, rein et tube digestif).

Elle est caractérisée par une dysfonction endothéliale responsable d'une micro-vasculopathie oblitérante, une dysfonction des fibroblastes aboutissant à une accumulation de matrice extracellulaire et des anomalies de l'immunité humorale et cellulaire.

La sclérodermie systémique touche avec prédilection les femmes entre 45 et 64 ans. En fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée, on distingue les sclérodermies systémiques diffuses et les sclérodermies systémiques limitées.

Les atteintes pulmonaires de la sclérodermie systémique sont fréquentes, diverses et quelquefois intriquées. Elles sont le plus souvent en rapport avec une pneumopathie infiltrante diffuse et/ou une hypertension artérielle pulmonaire. Cependant des manifestations pulmonaires plus rares peuvent survenir comme une hémorragie alvéolaire, une embolie pulmonaire, une pneumopathie d'inhalation, une pneumopathie opportuniste, un pneumothorax, une pneumopathie médicamenteuse ou même un cancer pulmonaire.

La pneumopathie infiltrante diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire représentent des facteurs principaux de morbidité et la première cause de mortalité au cours de la sclérodermie systémique. C'est pourquoi l'accent est mis à l'heure actuelle sur le diagnostic précoce et une meilleure prise en charge thérapeutique de cette atteinte.

A partir de ces données, nous avons jugé utile de rapporter l'expérience du service de Médecine interne A de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. Ainsi notre étude porte sur les patients atteints de sclérodermie systémique, hommes et femmes, et présentant une atteinte pulmonaire.

Notre propos est de déterminer la fréquence de l'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique, d'apprécier les lésions pulmonaires en fonction des caractéristiques cliniques, fonctionnelles, radiologiques et histologiques et de justifier les modalités thérapeutiques.



Matériel et méthodes



II.MATERIEL ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique réalisée au sein du service de Médecine interne A de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, au cours de laquelle ont été colligés les dossiers des patients présentant une atteinte pulmonaire dans le cadre d'une sclérodermie systémique. La période considérée pour ce travail est de 11 ans s'étalant entre janvier 2002 et août 2013.

1. Critères d'inclusion :

Dans cette étude, nous avons inclus les patients suivis pour sclérodermie systémique répondant aux critères diagnostiques de l'ACR/EULAR 2013 et présentant une manifestation pulmonaire de la maladie.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patients porteurs de connectivites, phénomène de Raynaud idiopathique, sclérodermies circonscrites et les formes frontières dont le diagnostic est hésitant. Ainsi que les patients répondant aux critères de l'ACR/EULAR 2013 mais ne présentant aucun signe d'une atteinte pulmonaire spécifique à la sclérodermie systémique lors des examens de dépistage.

3. Recueil des données :

Les données démographiques et spécifiques de la sclérodermie systémique ont été recueillies à l'aide du dossier médical du malade classé dans le service des archives de l'hôpital.

Les données analysées sont :

- Les caractéristiques démographiques usuelles (âge, sexe et origine géographique)

- Les antécédents personnels de maladies pulmonaires et cardiaques
- Les traitements au long cours tant généraux que spécifiques de la sclérodermie
- Les antécédents personnels chirurgicaux
- Les comorbidités (hypertension artérielle, consommation de tabac et d'alcool)
- Les antécédents familiaux de sclérodermie systémique et de connectivites
- Les caractéristiques de la sclérodermie systémique (ancienneté de la maladie, type de sclérodermie)
- Les résultats de la capillaroscopie
- L'atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle, hypertension artérielle pulmonaire, etc)
- Les autres atteintes d'organes connues (cutanée, cardiaque, digestive, rénale, neurologique, musculo-squelettique)
- Les signes cliniques fonctionnels témoins d'une atteinte pulmonaire parenchymateuse ou vasculaire (dyspnée, toux sèche, hémoptysie, douleur thoracique, lipothymie, syncope)
- Les signes cliniques organiques témoins d'une atteinte pulmonaire parenchymateuse ou vasculaire (hippocratisme digital, sclérose du tronc, wheezing, râles crépitants, syndrome pleural)
- Les signes cliniques pouvant favoriser l'atteinte pulmonaire ou la compliquer (reflux gastro-oesophagien, dysphonie, signes de décompensation cardiaque droite)
- Le profil immunologique

- Les résultats de l'électrocardiographie à la recherche des signes de retentissement sur les cavités cardiaques droites.
- Les résultats de la radiographie thoracique standard (présence ou absence des principaux syndromes radiologiques thoraciques et leur type)
- Les résultats de la tomodensitométrie thoracique haute résolution (présence ou absence des principaux syndromes radiologiques thoraciques et leur type)
- Le résultat des explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie, mesure du transfert libre du monoxyde de carbone, épreuve de marche de 6 minutes)
- Les résultats de l'écho-doppler cardiaque thoracique (vitesse d'insuffisance tricuspидienne, estimation de la pression artérielle pulmonaire, état des cavités cardiaques droites)
- La mesure des gaz du sang artériel
- Les résultats du lavage broncho-alvéolaire
- La présence d'une atteinte œsophagienne à la manométrie œsophagienne
- La réalisation éventuelle d'un cathétérisme cardiaque droit et ses résultats
- La date de début des symptômes respiratoires et de diagnostic de l'atteinte pulmonaire
- Les traitements prescrits pour l'atteinte pulmonaire et leurs posologies (corticoïdes, cyclophosphamide, azathioprine, autres)
- L'évolution de l'atteinte pulmonaire et les moyens de surveillance (clinique, radiographie thoracique, scanner thoracique, écho-cœur, explorations fonctionnelles)

Le recueil de l'ensemble des données suscitées s'est effectué à l'aide de la fiche d'exploitation mentionnée dans l'annexe 1.



Résultats



III.RESULTATS :

Parmi un total de 14 patients atteints de sclérodermie systémique recensés, 8 patients présentaient une atteinte pulmonaire, correspondant à un pourcentage d'atteinte pulmonaire de 57%.

Le diagnostic de sclérodermie systémique a été retenu devant la présence d'une sclérodermie cutanée proximale dans 6 cas, et un score ACR/EULAR ≥ 9 dans les 2 autres cas.

Le diagnostic de l'atteinte pulmonaire a été porté sur un ensemble de manifestations cliniques, radiologiques et fonctionnelles spécifiques.

1. Données épidémiologiques :

Huit patients ont été inclus dans l'étude. Six femmes et deux hommes.

L'âge moyen de notre série est de 48,75 ans avec des extrêmes allant de 27 à 65 ans.

Hormis une patiente originaire d'Algérie, les autres patients sont originaires du Maroc selon la distribution suivante :

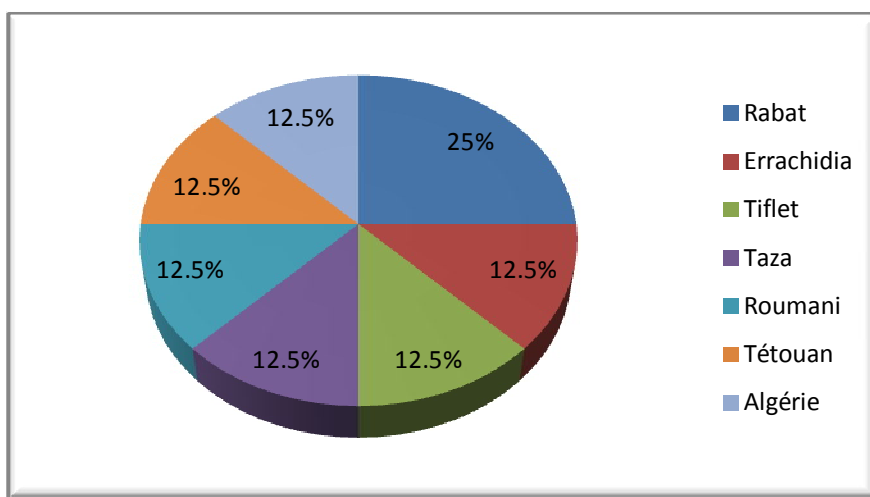


Figure 1 : Origine géographique des patients

2. Données cliniques :

2.1 Les antécédents :

Concernant les antécédents médicaux, nous avons un cas d'emphysème pulmonaire bilatéral traité par tiotropium et un cas de Wolf Parkinson White.

Les traitements prescrits sont la nifédipine chez deux patients, associée à la colchicine pour l'un et à l'aspégic pour l'autre. Une tierce patiente recevait un traitement par amlodipine seule.

Aucune pathologie auto-immune associée à la sclérodermie n'a été notée.

Un seul patient a un tabagisme actif chiffré à 83 paquets année pendant une durée de 43 ans.

Aucun patient n'a d'antécédent familial de sclérodermie systémique ni d'une autre pathologie auto-immune.

2.2 Données spécifiques en lien avec la sclérodermie :

Une sclérodermie systémique limitée est présente chez 2 patients dont un cas de sine scleroderma alors qu'une sclérodermie systémique diffuse est retrouvée chez 6 patients.

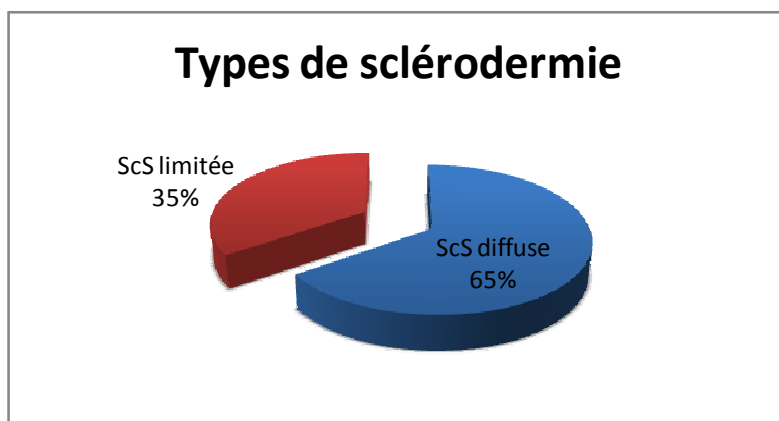


Figure 2 : Répartition en fonction du type de sclérodermie

Les différentes atteintes d'organe, en plus de l'atteinte pulmonaire, se répartissent en atteinte cutanée pour 7 patients, en atteinte digestive pour 6 patients principalement œsophagienne, en atteinte articulaire pour 5 patients et en atteinte nerveuse pour un patient représentée par une névralgie du trijumeau.

Tous les patients décrivaient un phénomène de Raynaud.

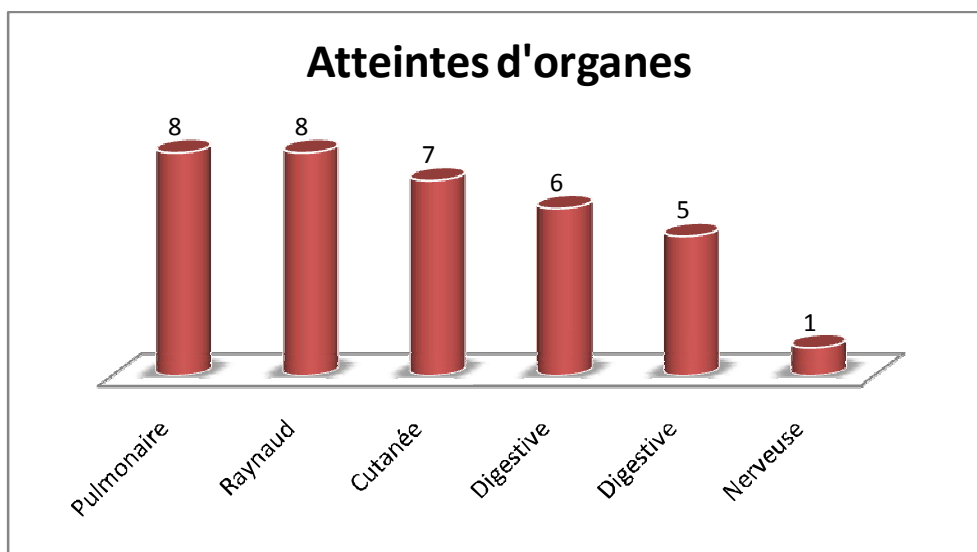


Figure 3 : Répartition des patients en fonction du type d'atteinte d'organe

Parmi les atteintes cutanées, 7 patients ont une sclérose cutanée, 2 ont un antécédent d'ischémie digitale. Les télangiectasies sont présentes chez 3 patients.

L'ensemble des patients a au moins une anomalie à la capillaroscopie, des mégacapillaires étaient présents chez 5 patients (62.5%), une dystrophie chez 6 patients (75%) et une raréfaction capillaire chez 3 patients (37.5%). Au total, une microangiopathie organique était considérée comme réelle chez 100% des patients.

Les manifestations pulmonaires sont représentées par :

- une pneumopathie interstitielle diffuse chez 5 patients (62.5%),
- une fibrose pulmonaire des bases chez une patiente (12.5%),

- une pneumopathie infectieuse associée à la PID chez une patiente (12.5%),
- une hypertension artérielle pulmonaire chez une patiente (12.5%), et
- un cancer pulmonaire chez un patient (12.5%).

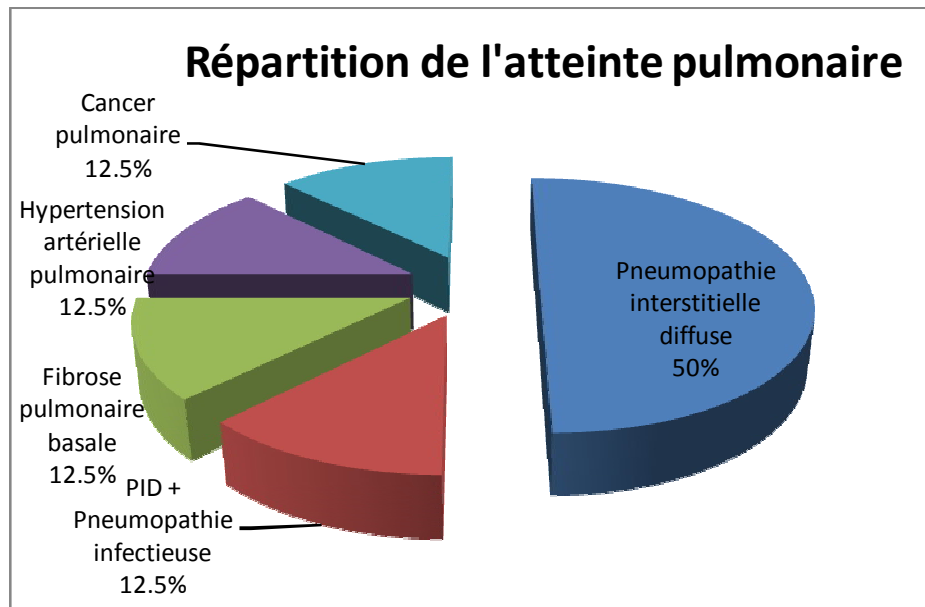


Figure 4 : Répartition des atteintes pulmonaires.

2.3 Modes d'installation :

La Sclérodermie systémique a été initialement révélée par une atteinte cutanée spécifique dans 7 cas et par un phénomène de Raynaud dans un seul cas.

La durée médiane d'évolution entre le début des signes cutanés révélateurs de la ScS et le diagnostic de l'atteinte pulmonaire est de 10 ans ; avec des extrêmes allant d'un an à 42 ans.

2.4 Signes cliniques spécifiques à l'atteinte pulmonaire :

Les symptômes respiratoires sont absents chez la moitié des patients.

Une dyspnée est retrouvée chez l'autre moitié des patients, classée stade I dans un cas, stade II dans 2 cas et stade III dans un cas selon la New York Heart Association (NYHA). (**Annexe 2**)

Une toux sèche était présente chez 2 patients.

Un cas accusait une hémoptysie de faible abondance, un autre cas rapportait une lipothymie d'effort, tandis que deux autres se plaignaient d'une asthénie.

En outre, la dysphagie était présente chez trois patients et le reflux gastro-œsophagien chez un patient.

L'examen clinique a retrouvé des râles crépitants bilatéraux basaux dans un seul cas associés à une diminution de l'ampliation thoracique.

Il a retrouvé une tachycardie sinusale avec un bruit de galop au foyer tricuspide chez un seul patient.

Il a également noté des œdèmes bilatéraux des membres inférieurs dans un autre cas.

De surcroît, une fièvre chiffrée à 39 degrés Celsius a été répertoriée chez une patiente.

Le reste des patients avait un examen clinique pleuro-pulmonaire et cardio-vasculaire strictement normal.

Tableau 1 : Signes cliniques des atteintes pulmonaires de la ScS

Signes cliniques	Nombre de patients	Pourcentage
<i>Fonctionnels</i>		
Dyspnée	4	50%
Toux sèche	2	25%
Hémoptysie	1	12.5%
Lipothymie	1	12.5%
Dysphagie	3	37.5%
RGO	1	12.5%
Asthénie	2	25%
<i>Organiques</i>		
Râles crépitants	1	12.5%
Diminution de l'ampliation thoracique	1	12.5%
Bruit de galop au foyer tricuspide	1	12.5%
OMI	1	12.5%
Fièvre		

3. Données paracliniques :

3.1 Profil immunologique :

Le profil immunologique des patients comprenait une positivité pour les anticorps antinucléaires chez 6 patients, des anti-topoisomérase I chez 4 patients et des anticorps anti RNP chez un patient. Les anticorps anti-centromères ont été recherchés chez les deux patients présentant une ScS limitée, et se sont révélés négatifs.

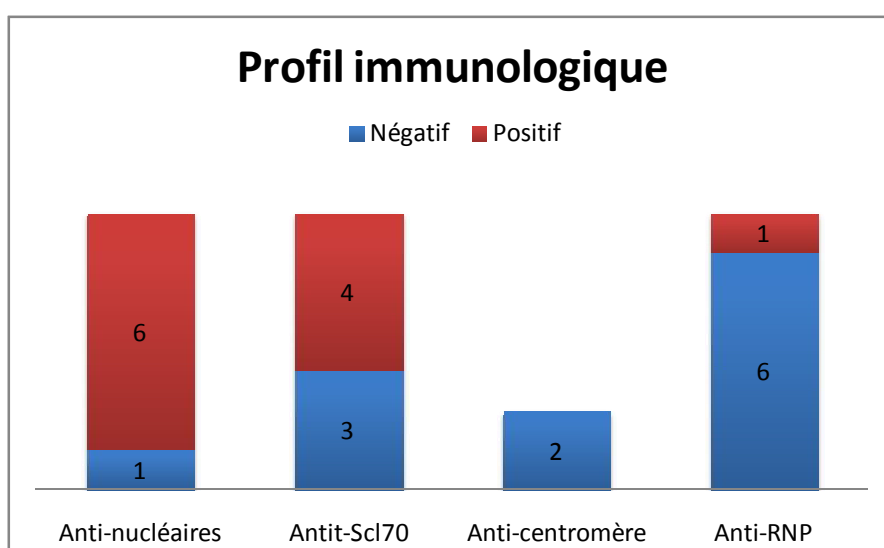


Figure 5 : Profil immunologique des patients

D'autres auto-anticorps ont été recherchés notamment les anti-SSA, les anti-SSB, les anti-Sm, les anti-Jo₁, les anti-DNA et le facteur rhumatoïde. Ils se sont révélés négatifs à l'exception d'un patient chez qui les auto-anticorps anti-Sm étaient positifs.

3.2 Bilan biologique :

La vitesse de sédimentation était supérieure à 10 mm à la première heure chez 6 patients.

Les patients ne présentaient ni polyglobulie ni hyperleucocytose.

Les sérologies virales concernant les hépatites virales B et C, le virus d'immunodéficience humaine et la syphilis se sont révélés négatifs.

Le taux de thyroestimuline était normal dans le cadre de la recherche d'une origine multifactorielle en cas d'HTAP.

La recherche de marqueurs tumoraux a été réalisée chez un patient, lequel avait un taux élevé d'ACE = 287.75ng/ml, alors que les taux d'AFP et de CA 19.9 étaient normaux.

3.3 Radiographie thoracique standard :

La radiographie thoracique a montré un syndrome interstitiel dans 6 cas fait d'opacités linéaires (**Figure 6**) associées à la présence de micronodules dans 2 cas (**Figure 7**). Deux patients présentaient des opacités linéaires entrecroisées en filet formant des réticulations (**Figure 7**). L'atteinte est bilatérale diffuse dans 4 cas, bilatérale basale dans 2 cas.

Un syndrome bronchique fait de bronchectasies (**Figure 8**) est associé au syndrome interstitiel chez un patient.

Chez un patient, les opacités linéaires diffuses sont associées à la présence d'un nodule pleural basal gauche de contours spiculés évoquant une tumeur pulmonaire maligne, et à la présence de deux nodules à bordure nette siégeant au niveau du poumon droit, l'un basal et l'autre latéral, prenant l'aspect de tumeurs pulmonaires secondaires (**Figure 9**).

Un syndrome alvéolaire basal bilatéral (**Figure 10**) est retrouvé dans deux cas associé dans un cas à un syndrome pleural liquidien bilatéral (**Figure 11**) évoquant une pneumopathie infectieuse.

Dans un cas, on a noté un syndrome vasculaire avec dilatation des artères pulmonaires, associé à un syndrome médiastinal fait d'une légère cardiomégalie avec un index cardio-thoracique à 0.57 et une saillie de l'arc moyen gauche (**Figure 12**).

Dans un seul cas, la radiographie thoracique ne retrouve aucune anomalie.

Tableau 2 : Résultat de la radiographie thoracique

LESIONS RADIOLOGIQUES	NOMBRE DE CAS
Syndrome interstitiel	6
- Opacités linéaires	6
- Micronodules	2
- Nodules	1
Syndrome alvéolaire	2
Syndrome pleural liquidien	1
Syndrome vasculaire : dilatation des artères pulmonaires	1
Syndrome médiastinal :	1
- Cardiomégalie	1
- Saillie de l'arc moyen	1



Figure 6 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel bilatéral diffus fait d'opacités linéaires

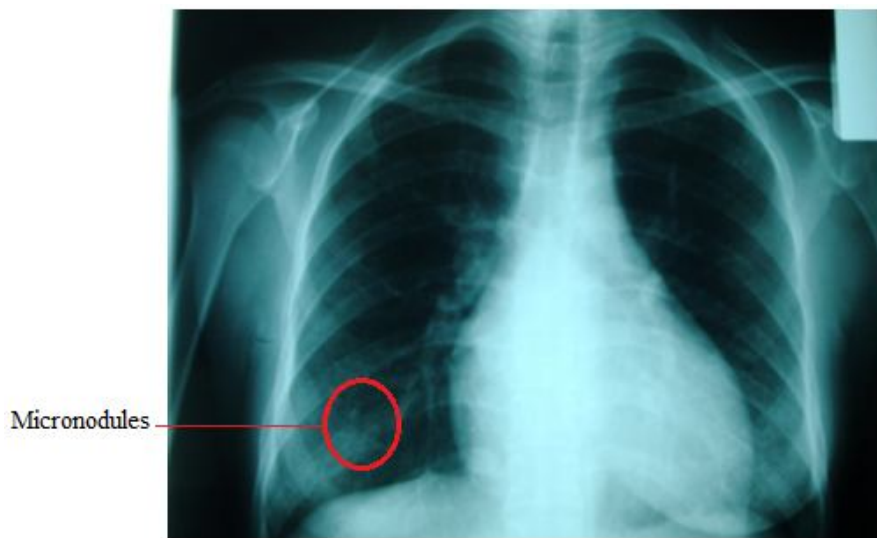


Figure 7 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral diffus

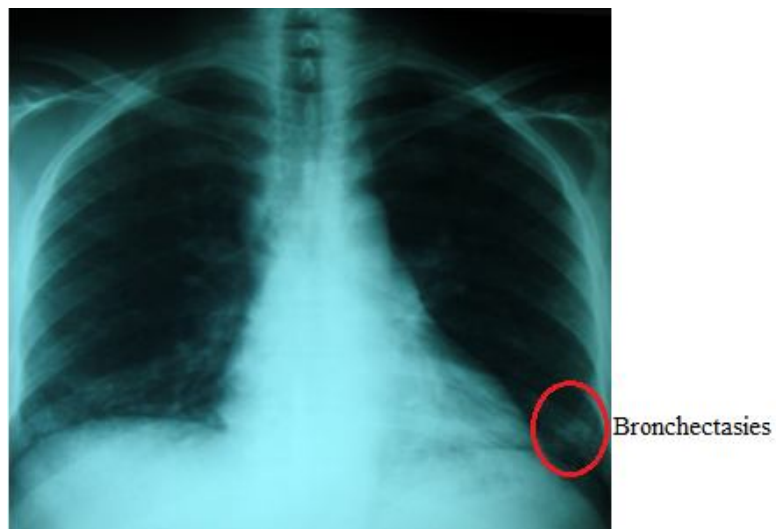


Figure 8 : Radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel bilatéral basal fait d'opacités linéaires associé à des broncheectasies

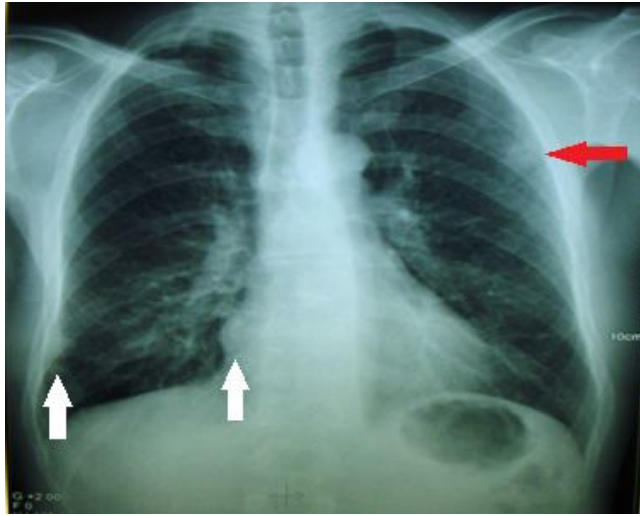


Figure 9 : Radiographie thoracique montrant un nodule pleural apical gauche de contours spiculés (flèche rouge) et deux nodules droits (flèches noires) associés à un syndrome interstitiel bilatéral diffus fait d'opacités linéaires



Figure 10 : Radiographie thoracique montrant un syndrome alvéolaire basal bilatéral



Figure 11 : Radiographie thoracique montrant un syndrome alvéolaire basal bilatéral associé à une pleurésie bilatérale

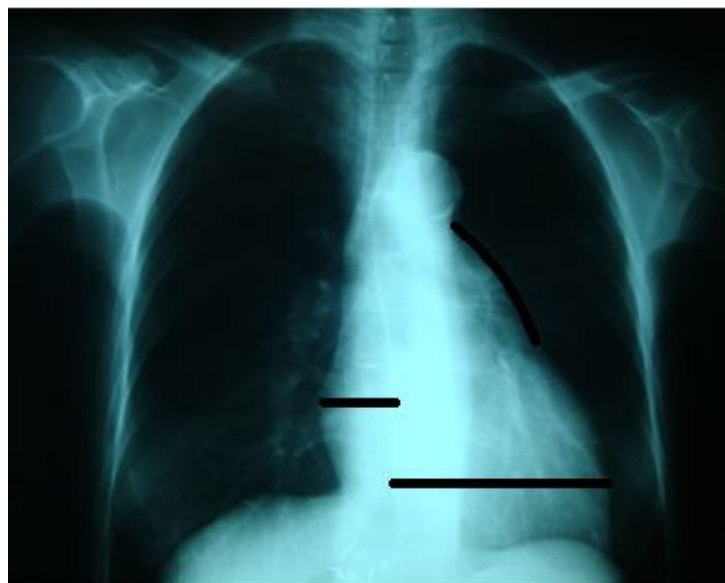


Figure 12 : Radiographie thoracique montrant une cardiomégalie, une saillie de l'arc moyen gauche et une dilatation des artères pulmonaires

3.4 Tomodensitométrie thoracique haute résolution :

Le scanner était suggestif d'une pneumopathie interstitielle diffuse dans 5 cas, par la mise en évidence d'un syndrome interstitiel diffus prédominant aux bases et à la périphérie pulmonaire. Il est représenté par un aspect en verre dépoli dans 3 cas (**Figure 13**), des images linéaires et réticulaires septales et intralobulaires dans 4 cas (**Figure 14-15-17-18**), des micronodules sous pleuraux et pulmonaires dans 3 cas (**Figure 15-16-17**) et la présence de nodules dans trois cas (**Figure 17-18**).

La fibrose parenchymateuse est limitée aux bases pulmonaires dans un seul cas sous forme d'un aspect en verre dépoli.

Un syndrome bronchique est mis en évidence dans un seul cas sous la forme de bronchectasies (**Figure 16**).

Un syndrome pleural représenté par un épaississement de la coiffe pleural bilatéral est retrouvé dans un seul cas (**Figure 18**).

Un syndrome médiastinal est retrouvé sur trois tomodensitométries ; sous la forme d'adénopathies médiastinales dans 2 cas (**Figure 19**) et dans un seul cas sous forme d'une cardiomégalie modérée suggestive d'une hypertrophie des cavités cardiaques droites, probablement secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire.

Un scanner thoracique montre des poumons emphysémateux siège d'un nodule de 20×21mm du lobe supérieur gauche spiculé au contact de la plèvre, associé à deux nodules bien limités au niveau du segment latéro-basal droit (**Figure 20**), en plus de la présence de multiples adénopathies médiastinales au niveau sous-carinaire, hilair droit et de la chaîne latéro-aortique (**Figure 21**). Aspect tomodensitométrique en faveur d'un cancer pulmonaire classée T₄N₃M_{1a} au minimum. A noter que le reste du bilan d'extension était normal chez ce patient.

Tableau 3 : Résultat du scanner thoracique

LESIONS RADIOLOGIQUES	NOMBRE DE CAS
Syndrome interstitiel	6
- Verre dépoli	4
- Images linéaires et réticulaires	4
- Micronodules	3
- Nodules	3
Syndrome bronchique : bronchiectasies	1
Syndrome pleural : pachypleurite	1
Syndrome médiastinal :	3
- Cardiomégalie	1
- Adénopathies médiastinales	2

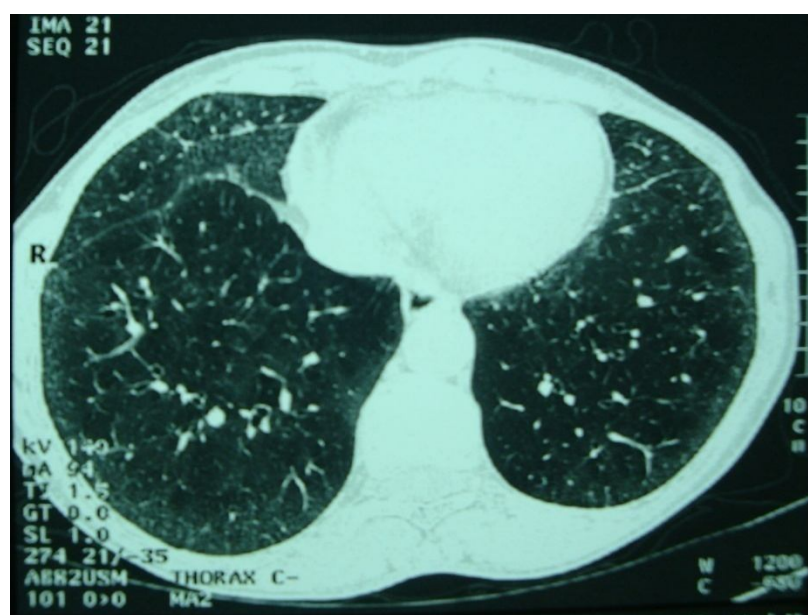


Figure 13 : TDM thoracique montrant un aspect en verre dépoli



Figure 14 : TDM thoracique montrant un épaississement septal

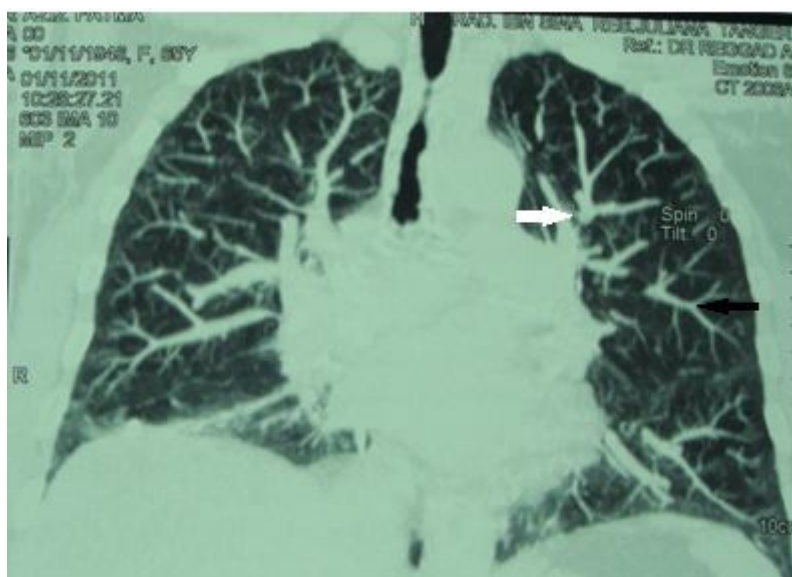


Figure 15 : TDM thoracique montrant des réticulations inter et intra-lobulaires (flèche noire) et des lésions micronodulaires (flèche blanche)

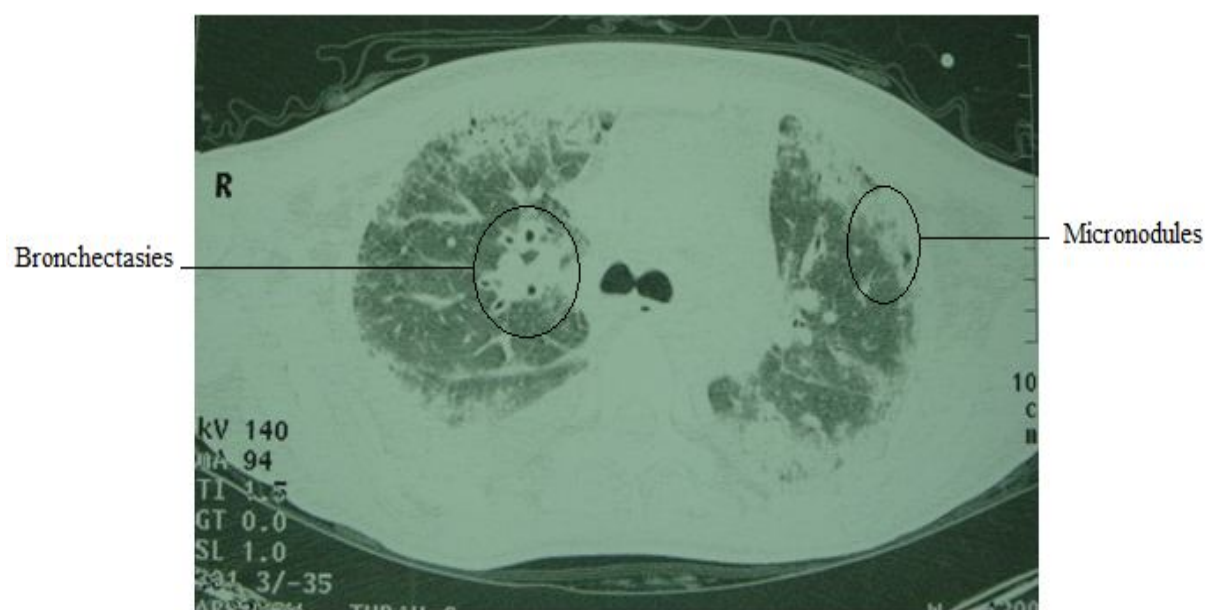


Figure 16 : TDM thoracique montrant un syndrome interstitiel micronodulaire prédominant en périphérie et des bronchectasies

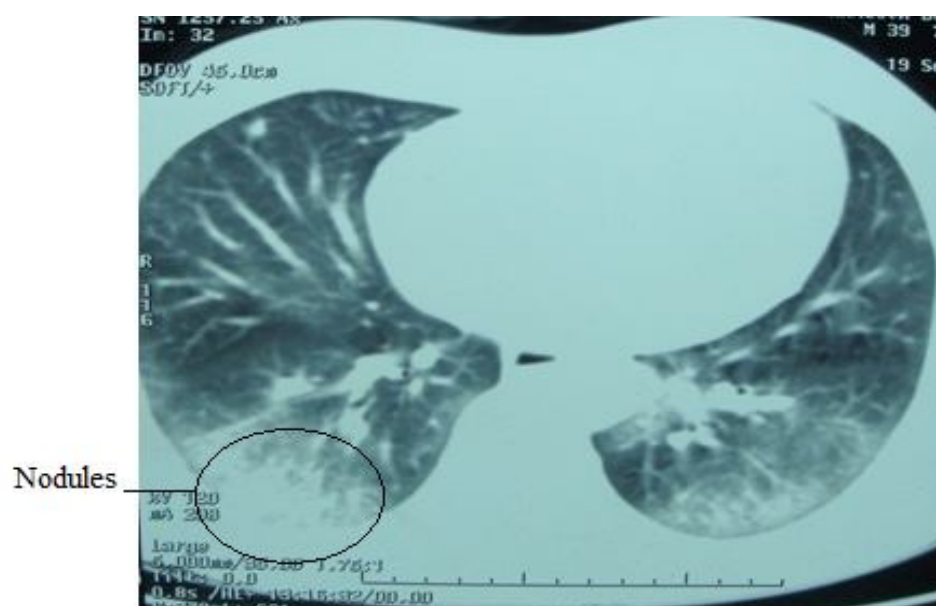


Figure 17 : TDM thoracique montrant un syndrome interstitiel fait d'un aspect en verre dépoli, d'opacités réticulo-micronodulaires et d'opacités nodulaires



Figure 18 : TDM thoracique montrant un épaississement pleural bilatéral associé à un syndrome interstitiel fait de lignes septales et de multiples nodules



Figure 19 : TDM thoracique montrant une adénomégalie médiastinale sous carinaire (flèche blanche)

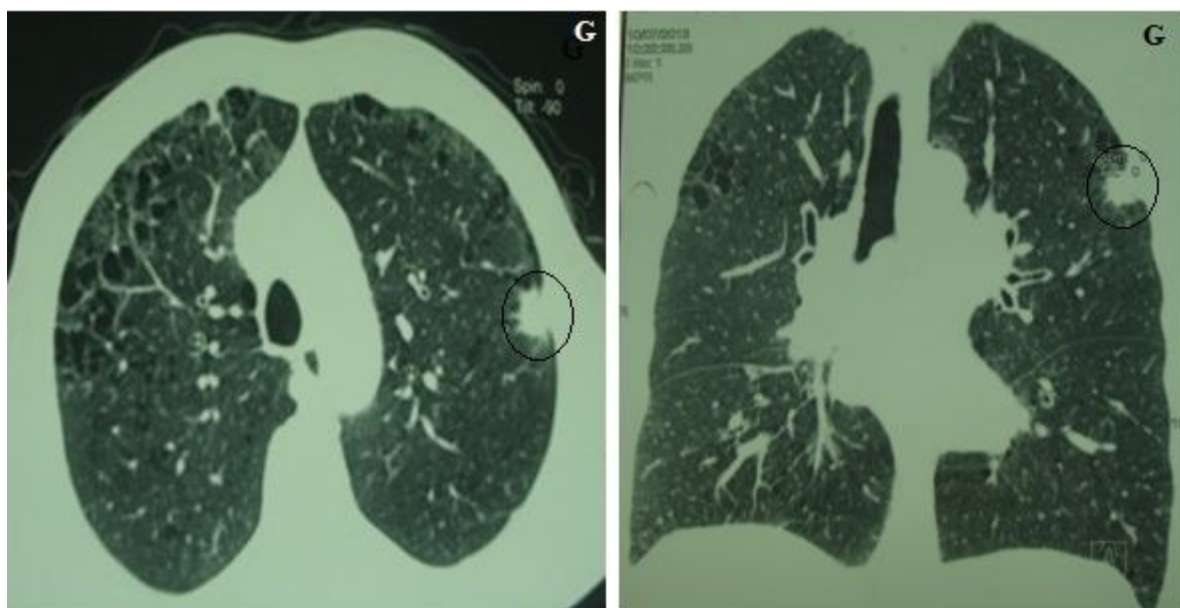


Figure 20 : TDM thoraciques montrant des poumons emphysémateux siège d'un nodule du lobe supérieur gauche

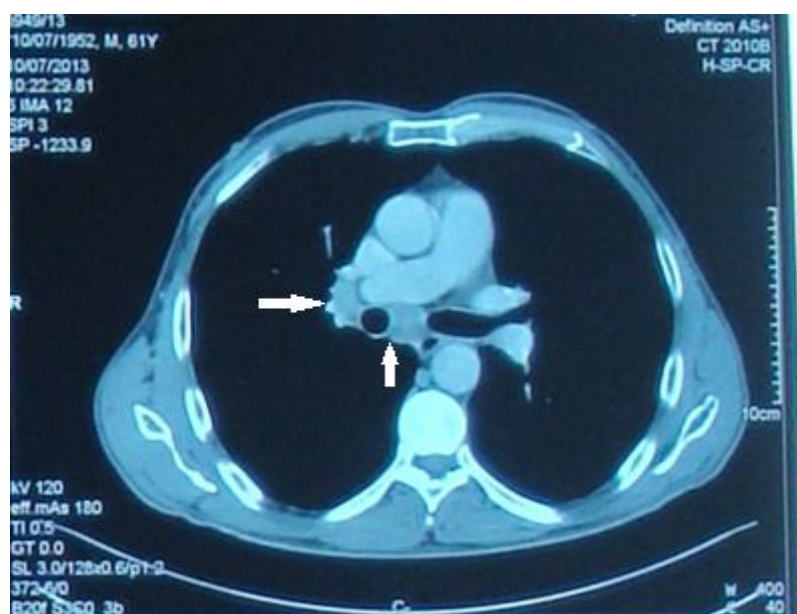


Figure 21: TDM thoracique montrant des adénopathies médiastinales

3.5 Explorations fonctionnelles respiratoires :

La spirométrie a objectivé un trouble ventilatoire restrictif dans 6 cas. Il n'y avait pas de lésions cutanées étendues au thorax.

La capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) a été mesurée chez un seul patient et s'est révélée normale avec un rapport DLCO/ Volume alvéolaire normal.

La gazométrie a été réalisée chez un seul patient et était normale.

Le test de marche de 6 minutes n'a pas été réalisé.

3.6 Electrocardiographie ECG:

Hormis une hypertrophie auriculaire droite mise en évidence chez une patiente, l'ensemble des autres cas n'avaient aucun signe d'atteinte cardiaque droite ; notamment pas de déviation droite de l'axe du cœur, pas d'hypertrophie auriculaire ni ventriculaire droites, pas de bloc de branche droit.

3.7 Echo-doppler cardiaque transthoracique:

Une patiente avait une vitesse d'insuffisance tricuspидienne à 3.70 m/s, équivalent à une estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique de 60 mmHg avec des cavités droites légèrement dilatées, faisant évoquer le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire.

Trois cas avaient une vitesse d'insuffisance tricuspидienne inférieure à 2.50 m/s. Quatre patients ne présentaient pas d'insuffisance tricuspидienne exploitable.

3.8 Le cathétérisme cardiaque droit:

Le cathétérisme cardiaque droit, non disponible dans notre formation n'a pas été réalisé.

3.9 L'anatomie pathologique:

Le lavage broncho-alvéolaire a été réalisé chez une patiente et était en faveur d'une alvéolite à prédominance lymphocytaire. L'immunophénotypage des lymphocytes n'a pas été réalisé.

Une biopsie a été réalisée pour le patient présentant un aspect évocateur d'un carcinome pulmonaire, l'étude anatomo-pathologique a mis en évidence un processus carcinomateux malin difficile à classer exprimant à la fois les marqueurs immuno-histochimiques d'un adénocarcinome et d'un carcinome épidermoïde.

3.10 La manométrie œsophagienne:

La manométrie œsophagienne a objectivé une atteinte œsophagienne avec hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage et apéristaltisme du corps œsophagien chez trois patients.

4. Traitement :

La décision thérapeutique émane d'une décision collégiale. Il n'existe pas de consensus thérapeutique.

Concernant les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle :

Deux patients ont été traités par corticothérapie orale seule à base de prednisone à la posologie de 7.5mg/j pour l'un et de 30mg/j pour l'autre.

Deux patients ont été traités par cyclophosphamide seul administré en bolus intraveineux toutes les quatre semaines à la posologie d'un gramme par bolus. Le premier cas a reçu 7 bolus, tandis que le deuxième cas chez qui la fibrose pulmonaire est limitée aux bases, a reçu 6 bolus.

Deux patients ont été traités par l'association corticothérapie-cyclophosphamide. Le premier a reçu 8 bolus intraveineux mensuels de cyclophosphamide associés à une prise orale de prednisone à la dose de 10mg/j. Le deuxième a reçu 6 bolus intraveineux mensuels de cyclophosphamide associés à une prise orale de prednisone à la dose de 30mg/j avec dégression progressive.

Les quatre patients ayant reçu un traitement par cyclophosphamide ont bénéficié d'un relais per os par azathioprine à la posologie de 150 mg/j en 3 prises pour trois d'entre eux et de 100mg/j en 2 prises pour le quatrième.

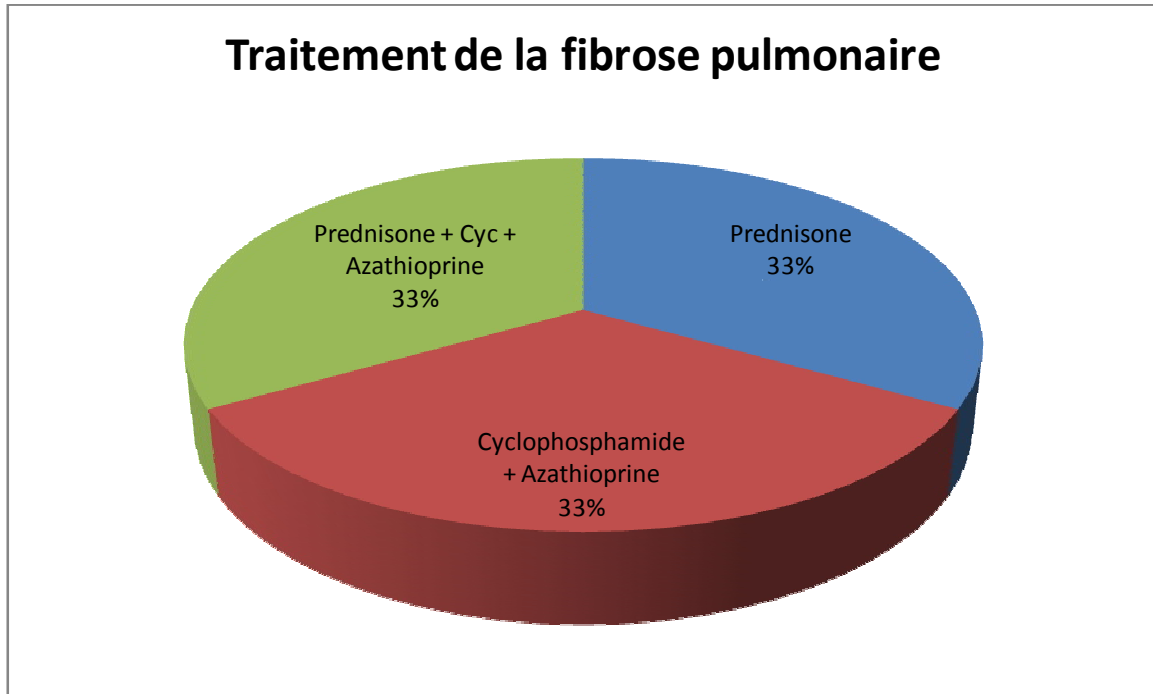


Figure 22: Répartition des patients atteints de fibrose pulmonaire selon le traitement

La patiente atteinte d'une hypertension artérielle pulmonaire a été adressée à la ligue des maladies cardio-vasculaires pour prise en charge thérapeutique.

Le patient atteint de cancer pulmonaire a été adressé au service d'oncologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V où il a débuté une chimiothérapie anti-néoplasique.

5. Evolution :

Concernant les patients traités par cyclophosphamide, l'évolution a été marquée sur le plan clinique par une amélioration des signes cliniques pour le seul patient d'entre eux qui était symptomatique, les autres sont restés asymptomatiques. Sur le plan radiologique, l'évolution a été marquée par une amélioration des images radiologiques chez trois patients, dont le cas de fibrose pulmonaire basale, et une aggravation du syndrome interstitiel après un état stable de trois ans chez un patient. Concernant les explorations fonctionnelles, l'évolution s'est faite vers une diminution progressive de la capacité vitale forcée pour deux patients restant tout de même supérieure à la normale pour l'un.

Les deux patientes atteintes de pneumopathie interstitielle diffuse traitées par corticothérapie, ainsi que la patiente adressée à la ligue des maladies cardiovasculaires pour prise en charge de son hypertension artérielle pulmonaire ont été perdues de vue.

Le patient suivi pour cancer pulmonaire est en cours de traitement.

Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques
des patients inclus dans notre étude.

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Atteinte pulmonaire	. PID . PNT infectieuse	PID	PID	PID	PID	Fibrose pulmonaire basale	HTAP	Cancer pulmonaire
Age	27 ans	39 ans	57 ans	65 ans	37 ans	47 ans	57 ans	61 ans
Sexe	F	M	F	F	F	F	F	M
Antécédents	Aucun	Wolf Parkinson White	Aucun	Prise de nifédipine + aspégic	Aucun	Prise d'amlodipine	Prise de nifédipine + colchicine	. Emphysème pulm. sous Tiotropium . Tabagisme
Type de ScS	Diffuse	Diffuse	Diffuse	Limitée	Sine scleroderma	Diffuse	Diffuse	Diffuse
Intervalle entre le début de la ScS et le diagnostic de l'atteinte pulmonaire	1 an	1 an	5 ans	25 ans	2 ans	6 ans	42 ans	1 an et demi
Signes cliniques fonctionnels	. Dyspnée stade II . Toux sèche . Hémoptysie . Dysphagie	. Dyspnée stade II . Asthénie	RGO	Asthénie	. Dyspnée d'effort . Toux sèche . Lipothymie d'effort . Dysphagie	Aucun	. Dyspnée stade III . Dysphagie	Aucun
Signes cliniques physiques	. Tachycardie sinusale . FT : Galop . Fièvre à 39°C	Aucun	Aucun	Aucun	Œdèmes des membres inférieurs	Aucun	. Crépitations ↓ . ampliation thoracique	Aucun

Tableau 5: Récapitulatif des caractéristiques biologiques
et fonctionnelles de notre série de patients.

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Atteinte pulmonaire	PID + PNT infectieuse	PID	PID	PID	PID	Fibrose des bases pulmonaires	HTAP	Cancer pulmonaire
Profil immuno-logique	.AAN négatifs .Anti-Scl70 positif	. AAN positifs . Anti-Scl 70 négatif . RNP nég. . Sm, SSA, SSB et Jo1 négatifs	. AAN positifs . Anti-Scl70 négatif . RNP négatif . Sm, SSA, SSB négatifs	. AAN positifs . Anti-Scl70 positif . Anti-centromère négatif . RNP négatif	. AAN positifs . Anti-Scl70 positif . Anti-centromère négatif . RNP négatif . Sm, SSA, SSB, DNA et FR négatifs	. AAN positifs . Anti-Scl70 positif . RNP négatif . Sm, SSA, SSB, Jo1 et DNA négatifs		. AAN positifs . Anti-Scl70 négatif . RNP positif . Sm positif . SSA, SSB et Jo1 négatifs
Bilan biologique	.VS: 24mm	.VS : 38mm .Sérologies virales négatives	.VS: 35mm . Sérologies virales négatives	.VS : 28mm . Sérologies virales négatives	- VS : 12mm . Sérologies virales négatives	. VS : 12mm . Sérologies virales négatives	. VS: 4mm - TSH normale - Sérologie VIH négative	. ACE : ↑ . Taux normaux d'AFP et de CA19.9
EFR	Syndrome restrictif sévère	Syndrome restrictif sévère	Spirométrie normale	Spirométrie normale	. Syndrome restrictif modéré .TLCO normal .TLCO/VA NI	Syndrome restrictif minime	Syndrome restrictif minime	Syndrome restrictif modéré
ECG	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	HAD	Normal
Manométrie oesophagienne	Non réalisée	Normale	.Hypotonie du SIO .Apéristaltisme	.Hypotonie du SIO .Apéristaltisme	Normale	Dyskinésie oesophagienne non spécifique	Non réalisée	Non réalisée

Tableau 6: Caractéristiques morphologiques et histologiques des cas inclus dans notre série.

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Atteinte pulmonaire	PID + PNT infectieuse	PID	PID	PID	PID	Fibrose pulmonaire basale	HTAP	Cancer pulmonaire
Radiographie thoracique standard	.Sd interstitiel réticulo-micronodulaire diffus .Sd alvéolaire basal bilat. .Pleurésie	.Sd interstitiel basal : opacités linéaires .Bronchectasies	Sd interstitiel diffus : opacités linéaires	.Sd interstitiel diffus: opacités linéaires .Sd alvéolaire basal bilatéral	Normale	Sd interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral basal	. Dilatation des artères pulmonaires . Saillie arc moyen gauche .Cardiomégalie	.Sd interstitiel linéaire diffus .Nodule pleural basal G + 2 nodules D
TDM thoracique HR	.Sd interstitiel diffus micronodulaire .Brochectasies	.Sd interstitiel diffus : verre dépoli, nodules et opacités réticulo-micronodulaires .ADP médiastinales	Sd interstitiel diffus : verre dépoli et lignes septales périphériques	Sd interstitiel diffus: verre dépoli réticulations inter et intra-lobulaires, lésions micronodulaires	.Sd interstitiel diffus : lignes septales et nodules .Pachypleurite	Sd interstitiel basal : verre dépoli	Cardiomégalie modérée	.Emphysème pulmonaire .Nodule du LSG .2 nodules du LBD .ADP médiastinales
Echo-cœur	Pas d'IT exploitable Cavités NI	Pas d'IT exploitable Cavités NI	Pas d'IT exploitable Cavités NI	Pas d'IT exploitable Cavités NI	VIT : 1.90m/s PAPs:20mmHg Cavités NI	VIT: 1.93m/s PAPs:24mmHg Cavités NI	VIT : 3.7m/s PAPs :60mmHg Cavités dtes↑	VIT : 2.19m/s PAPs :24mmHg Cavités NI
Histologie					LBA : Alvéolite lymphocytaire			Biopsie : Carcinome difficile à classer

Tableau 7: Traitement et évolution de l'atteinte pulmonaire chez les patients de notre série.

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Atteinte pulmonaire	PID + PNT infectieuse	PID	PID	PID	PID	Fibrose pulmonaire basale	HTAP	Cancer pulmonaire
Traitement	Prednisone 30 mg/j	. Prednisone 10mg/j . Cyc 8 bolus . Azathioprine 50mg 3×/j	. Prednisone 30mg/j . Cyc 6 bolus . Azathioprine 50mg 2×/j	. Cyc 7 bolus . Azathioprine 50mg 3×/j	Prednisone 7.5 mg/j	. Cyc 6 bolus . Azathioprine 50mg 3×/j	Adressée à la ligue des maladies C-Vx	Poly chimiothérapie anti-néoplasique
Evolution	Perdue de vue	. Amélioration clinique . Amélioration radiologique . Diminution de la CVF	- Aggravation radiologique après 3 ans - Diminution de la CVF mais NI	. Asymptomatique - Amélioration radiologique	Perdue de vue	. Asymptomatique - Amélioration radiologique	Perdue de vue	Traitement en cours



Discussion



IV.DISCUSSION :

1. La sclérodermie systémique :

1.1 Définition :

La sclérodermie systémique (du grec « scleros » = dur et « derma » = peau) est une maladie du tissu conjonctif interstitiel et vasculaire associée à des anomalies du système immunitaire conduisant à une fibrose de la peau et/ou des organes internes. Il s'agit d'une maladie rare et hétérogène qui fait partie des connectivites.

1.2 Physiopathologie :

Les mécanismes physiopathologiques de la sclérodermie systémique, bien que en grande partie incompris, sont probablement multifactoriels. La production accrue de protéines de la matrice extracellulaire par les fibroblastes résulte d'interactions anormales entre les cellules endothéliales, les cellules mononucléées (lymphocytes et monocytes) et les fibroblastes, dans un contexte d'hyperréactivité vasculaire et d'hypoxie tissulaire [1,2]. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été suggérées: prédisposition génétique, implication des facteurs environnementaux et plus récemment, microchimérisme.

1.2.1 Etiologies :

1.2.1.1. Prédisposition génétique :

La sclérodermie n'est pas une pathologie héréditaire, mais plusieurs études suggèrent l'implication d'une composante génétique dans le développement de cette maladie. Le risque relatif pour les apparentés de premier degré est proche de 13 avec un taux de récurrence à 1.6% contre 0.026% dans la population générale [3]. Un antécédent familial apparaît ainsi comme le principal facteur de risque de la ScS. De plus, plusieurs études épidémiologiques ont démontré que certains groupes ethniques

sont plus particulièrement atteints par la sclérodermie. Ainsi, la prévalence et l'incidence de la sclérodermie semblent plus fréquentes chez la population d'origine européenne par rapport à la population asiatique [4]. Par ailleurs, les afro-américains semblent avoir une incidence plus élevée de fibrose pulmonaire, ainsi que des auto-anticorps anti-topoisomérase I, fibrillarine, et RNP comparés aux caucasiens ou aux hispaniques [5]. L'analyse de 45 paires de jumeaux a montré une faible concordance pour l'expression clinique (5%) ; mais une meilleure concordance pour le profil immunologique (AAN chez 95% des homozygotes) spécialement l'expression des gènes fibroblastiques [6,7]. Enfin, plusieurs régions génomiques ont été associées au phénotype de sclérodermie [8,9] comprenant le gène *secreted protein acid and rich in cystein* ou ostéonectine (SPARC), complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), Fibrilline 1 (FBN1) , topoisomérase I (TOPO I) et *platelet derived growth factor beta* (PDGF; 22q13).

1.2.1.2 Facteurs environnementaux :

L'exposition à différents agents environnementaux chimiques, physiques et infectieux (par exemple, les virus, les médicaments, le chlorure de vinyle, et la silice) augmenterait les risques d'être atteint de sclérodermie [10].

En effet, 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. Les cas de ScS survenus chez les patients exposés à la silice sont reconnus comme maladie professionnelle.

En plus, l'exposition aux solvants par voie inhalée ou percutanée pourrait également augmenter le risque de développer une ScS, même si elle n'est, pour le moment, pas reconnue comme maladie professionnelle.

1.2.1.3 Microchimérisme :

Sur la base des similitudes existant entre la réaction chronique du greffon contre l'hôte et la ScS, il a été proposé qu'un microchimérisme, correspondant à la persistance dans certains tissus maternels de cellules allogéniques d'origine fœtale, pourrait jouer un rôle dans la survenue d'une ScS [11,12].

Toutefois, la preuve rigoureuse que ces cellules participent à la pathogenèse de la sclérodermie est absente.

1.2.2 Pathogénie :

La sclérodermie est caractérisée par une vasculopathie des petites artères, une altération de l'immunité cellulaire et humorale et un dépôt excessif des composantes de la matrice extracellulaire au niveau de la peau et des organes internes (figure 23) [13].

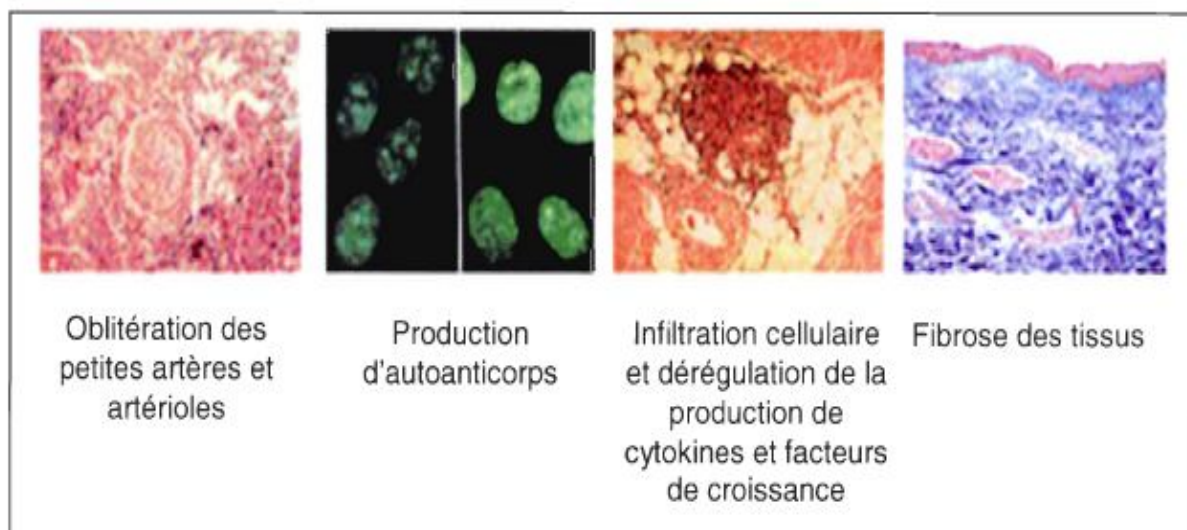


Figure 23 : Images représentant les principales caractéristiques de la sclérodermie

1.2.2.1 Anomalies vasculaires:

Les facteurs vasculaires jouent un rôle important dans la pathogénie de la ScS. Le spasme artériel et artériolaire (atteinte fonctionnelle) puis la prolifération myo-intimale (atteinte structurale) qui peut conduire à une occlusion artérielle sont impliqués dans la survenue du phénomène de Raynaud, mais également dans la survenue des manifestations vasculaires sévères comme la crise rénale et l'hypertension artérielle pulmonaire [14].

Dans la ScS, les lésions initiales semblent siéger au voisinage immédiat des cellules endothéliales [15]. Une apoptose précoce des cellules endothéliales a été mise en évidence. Ces altérations endothéliales s'accompagnent d'un recrutement de cellules inflammatoires (par la sécrétion de chémokines) [16], d'une coagulabilité accrue (par la sécrétion de facteurs prothrombotiques et par défaut de fibrinolyse), d'une vasoconstriction (par production de l'endothéline-1) [17] et d'une inhibition de l'angiogénèse malgré des taux sériques élevés de *vascular growth endothelial factor* (VEGF) (par élévation des concentrations sériques d'endostatine et de kallicreine et un défaut de régulation de VEGF) [18,19,20,21]. La production d'endothéline-1 contribue aussi à l'activation des fibroblastes [17]. Les modifications de production de vasomodulateurs favorisent le spasme vasculaire qui induit des lésions d'ischémie-reperfusion et la production de radicaux libres.

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

Ces anomalies microcirculatoires sont visibles à l'examen histologique et à l'examen capillaroscopique dès les stades initiaux de la maladie.

1.2.2.2 Anomalies des fibroblastes :

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

De nombreux travaux ont mis en évidence des anomalies intrinsèques des fibroblastes [24]. Ces derniers sont résistants à l'apoptose [25] et à l'effet inhibiteur du *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) [26]. En outre, ils synthétisent en grandes quantités un certain nombre de molécules, notamment :

- Le *transforming growth factor- β* (TGF- β) qui active une cascade de signalisation aboutissant à une prolifération excessive des fibroblastes, leur différenciation en myofibroblastes, les rend résistants à l'apoptose et augmente la synthèse de matrice extra-cellulaire [27].
- Le *connective tissue growth factor* (CTGF) qui sous-tend une dérégulation de la croissance des cellules endothéliales et des fibroblastes ainsi qu'un excès de synthèse de collagène [28].
- Des radicaux libres qui stimulent de manière autocrine la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène [29].
- Des chémokines et cytokines (IL1 α , IL6, *tumor necrosis factor α* (TNF α), IL8, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1)) responsables du recrutement des leucocytes dans les tissus [30].

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

- Les patients sclérodermiques ont des taux sériques élevés d'interleukine 4 (IL-4), laquelle stimule la croissance des fibroblastes et augmente le dépôt de la matrice extracellulaire au niveau des tissus [31]. Dans les pneumopathies infiltrantes diffuses de la ScS, l'alvéolite lymphocytaire est constituée d'une majorité de lymphocytes T CD8+ qui produisent des quantités augmentées d'ARNm codant pour l'IL-4 [32].
- Le TGF- β est synthétisée par les fibroblastes mais également par les lymphocytes T et les cellules endothéliales [33].
- Les anticorps antifibroblastes ont été identifiés dans le sérum de patients sclérodermiques dans les années 1980 [34]. Depuis ces anticorps ont été bien caractérisés. Ils peuvent être détectés par technique ELISA [35,36].

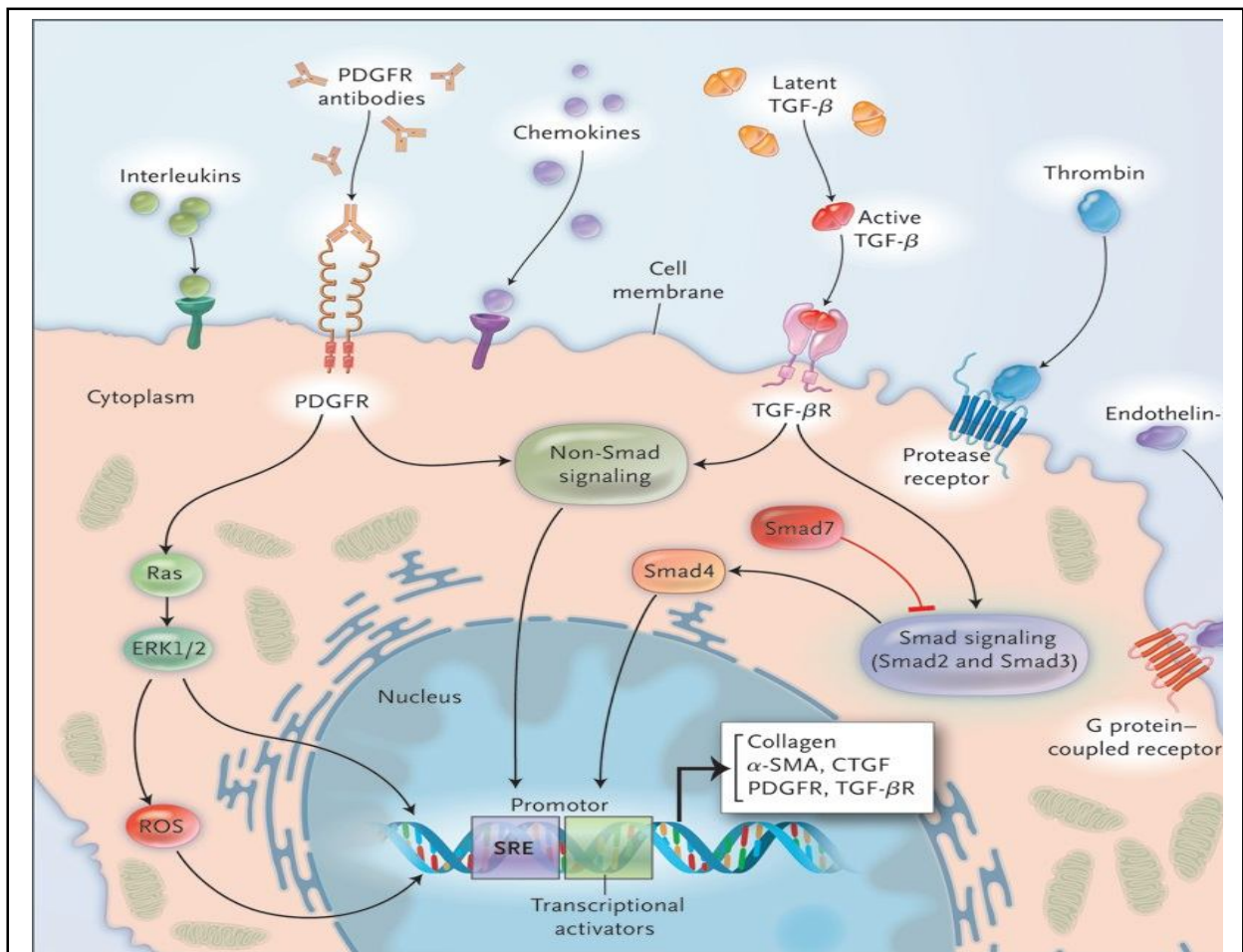


Figure 24 : Activation des fibroblastes au cours de la ScS [37]

Les facteurs externes tels que les interleukines, chémokines, thrombine, endothéline-1, les facteurs de croissance, les espèces réactives d'oxygène (ROS) et les auto-anticorps activent une cascade de signalisation dans les fibroblastes. Par exemple la phosphorylation de Smad2 déclenche une cascade de signalisation de Smad3 à Smad1, qui interagit avec Smad4 et régule la transcription de gènes dans le noyau. L'activation du récepteur du *transforming growth factor* β (TGF- β R) entraîne également l'activation de voies ne comportant pas de protéines Smad, modulant les facteurs de transcription. Ces voies se croisent avec les voies induites par l'activation des récepteurs du *platelet-derived growth factor* (PDGFR), conduisant à un réseau complexe de signalisation intracellulaire. La production de matrice extracellulaire, cytosquelette, cytokines et de récepteurs des cytokines est de ce fait stimulée, participant à des boucles soutenues d'activation des fibroblastes. CTGF correspond à *connective-tissue growth factor*, ERK1/2 à *extracellular-signal-regulated kinases 1 et 2*, α -SMA à *α -smooth-muscle actin*, et SRE à *serum responsive element*.

1.2.2.3 Activation du système immunitaire :

Les anomalies du système immunitaire sont multiples et intéressent à la fois l'immunité cellulaire, l'immunité humorale et l'immunité innée.

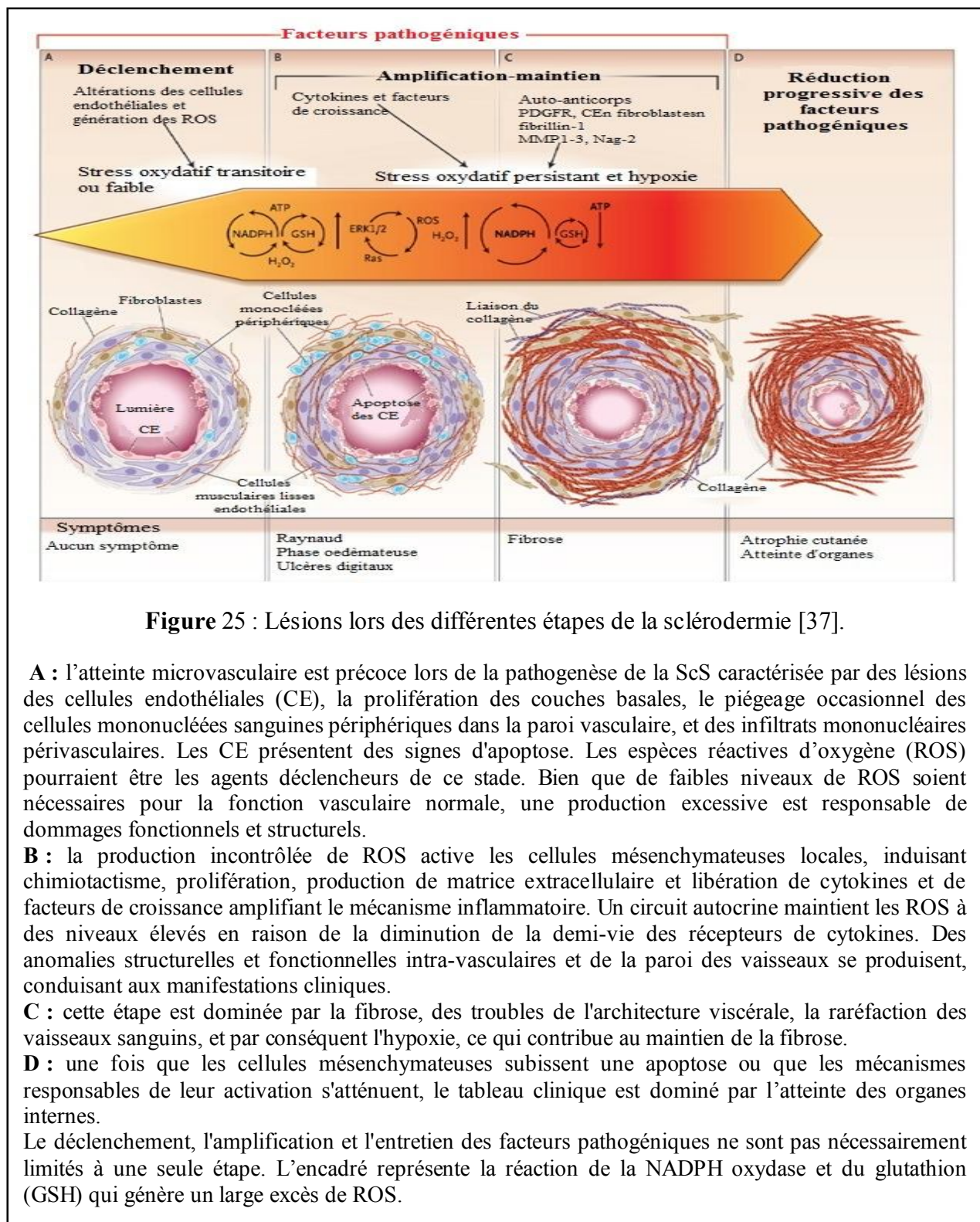
Concernant l'immunité cellulaire, il existe des infiltrats lymphocytaires T, de type CD4+, au sein des lésions précoces [38]. Une fois recrutés les LT interagissent localement avec les fibroblastes et les cellules endothéliales.

A propos de l'immunité humorale, des données récentes ont mis en évidence l'existence d'une activation lymphocytaire B au cours de la ScS [39]. Il importe de mentionner que les LB jouent non seulement le rôle de cellules productrices d'Ac mais aussi de cellules présentatrices d'antigènes et produisent de l'IL-6, capable de stimuler directement les fibroblastes. En effet, La majorité des patients atteints de ScS ont des auto-Ac détectables dans le sérum. De plus des associations particulières entre certains types d'auto-Ac et certaines manifestations cliniques sont bien établies (cf. chapitre Autoanticorps) [40].

Au sujet des anomalies de l'immunité innée, les monocytes sont détectés sur des biopsies cutanées à la phase précoce de la ScS. Ils jouent probablement un rôle pathogène important à un stade précoce de la maladie [41] en synthétisant des facteurs solubles influençant la croissance, la différenciation et le chimiotactisme des fibroblastes [42]. De surcroît, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont produites par les fibroblastes, les cellules endothéliales, les monocytes/macrophages et les lymphocytes des patients sclérodermiques comme nous l'avons vu précédemment. En outre, les mastocytes pourraient participer à la fibrinogenèse au cours de la ScS [43].

Tableau 8 : Physiopathologie de la ScS :

Dysfonctionnement des cellules endothéliales	- Apoptose précoce - Synthèse de chémokines - Perturbation de la synthèse du VEGF - Perte du rôle de barrière
Dysfonctionnement des fibroblastes	- Défaut d'apoptose - Résistance à l'effet inhibiteur du TNF α - Acquisition du phénotype de myofibroblaste - Augmentation de la synthèse de matrice extracellulaire : TGF-β, CTGF et l'IL-4
Dysfonctionnement immunitaire	- Infiltrats lymphocytaires T - Activation lymphocytaire B et sécrétion d'anticorps - Anomalies de l'immunité innée



1.3 Manifestations cliniques :

La sclérodermie systémique associe une atteinte cutanée et une atteinte viscérale variable responsable de la gravité de la maladie.

1.3.1 Manifestations cutanées :

1.3.1.1 Phénomène de Raynaud :

C'est un phénomène vasospastique paroxystique des extrémités déclenché par le froid ou les émotions et atteignant habituellement les doigts des mains de façon bilatérale parfois les orteils, le nez et les oreilles.

Le phénomène de Raynaud se reconnaît cliniquement par la succession de trois phases : une phase dite « syncopale » caractérisée par un vasospasme rendant les doigts blancs, insensibles et froids. A cette phase succède la phase dite « asphyxique » avec une cyanose et des paresthésies des doigts. La troisième phase est dite « érythrmalgique », inconstante, correspondant à une hyperhémie des doigts (**Figure 26**) Il s'agit de la première expression de l'altération vasculaire endothéliale. L'examen minutieux de la sertissure de l'ongle permet fréquemment d'observer les mégacapillaires à l'œil nu (**Figure 27**).



Figure 26 : Phénomène de Raynaud de la main (à droite) et plantaire (à gauche) [44]



Figure 27 : Mégacapillaires bien visibles à l'œil nu à la sertissure de l'ongle [45]

La manœuvre d'Allen est un geste clinique utile dans l'exploration d'un phénomène de Raynaud. Elle consiste à comprimer simultanément les artères radiale et cubitale au niveau du poignet, puis à relâcher l'une ou l'autre des artères après avoir fait effectuer au malade des mouvements de flexion-extension de la paume pour vidanger la vascularisation. On observe alors la revascularisation de la paume et des doigts qui, lorsqu'elle est retardée ou inhomogène est en faveur de la positivité de la manœuvre d'Allen, traduisant une atteinte organique des artères de la main.

Le phénomène de Raynaud est retrouvé dans 95% des cas de sclérodermie systémique [46] et constitue habituellement le premier signe de la maladie.

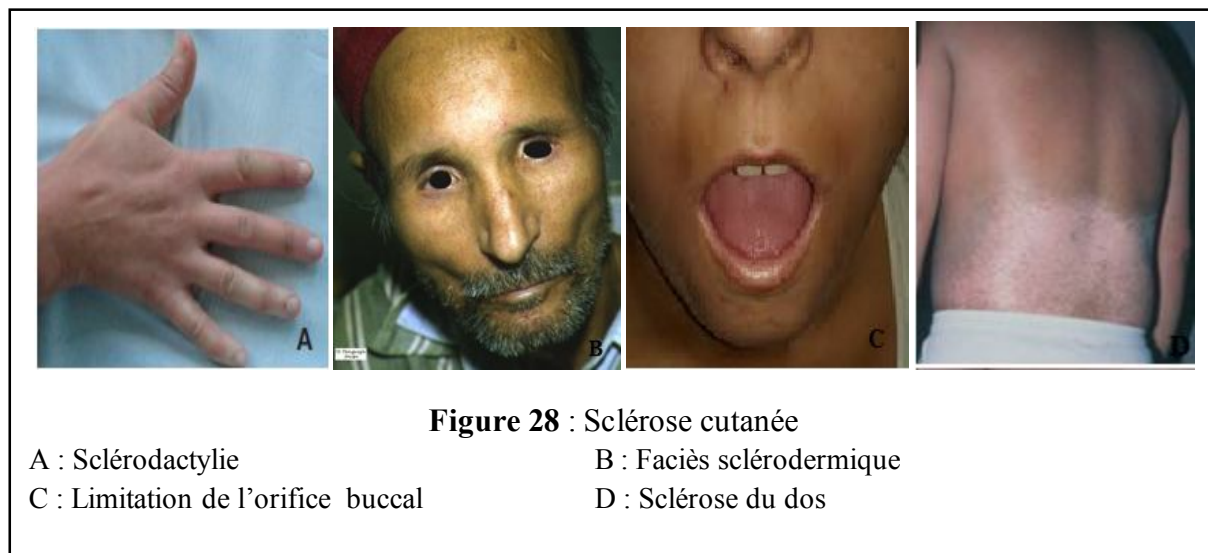
Dans notre étude le phénomène de Raynaud était présent chez 100% des patients, ce qui concorde avec les données de la littérature.

13.1.2 Sclérose cutanée :

L'atteinte de la peau est bilatérale et symétrique. Elle débute initialement aux mains et réalise un tableau de sclérodactylie (**Figure 28**). Les doigts sont d'abord œdématiés et boudinés puis la peau devient épaissie, tendue, dure et infiltrée. Progressivement, on assiste à une déformation des doigts qui perdent leur souplesse, restent bloqués en semi-flexion, entraînant une gêne fonctionnelle majeure. Après plusieurs années d'évolution, la peau peut devenir plus fine et atrophique.

Au visage, la sclérose entraîne une disparition des rides avec un faciès figé et une limitation d'ouverture buccale qui constitue une gêne pour l'alimentation et les soins dentaires (**Figure 28**).

La sclérose cutanée peut secondairement s'étendre à l'ensemble du corps et s'accompagner de troubles pigmentaires à type d'hyper- ou d'hypopigmentation surtout sur les peaux noires (**Figure 28**).



L'extension cutanée s'évalue habituellement avec le score de Rodnan modifié [47]. Il cote la possibilité de plisser la peau de 0 (absence de sclérose) à 3 (sclérose adhérente au plan profond) en différentes zones du corps (17 sites). La somme des chiffres indique un nombre qui définit le score de Rodnan pouvant varier de 0 à 51, toutefois cette mesure demande un certain entraînement (**Figure 29**).

Notre série a retrouvé une sclérose cutanée dans sept cas sur huit, cette dernière était limitée aux doigts des mains dans un seul cas réalisant une sclérodactylie alors qu'elle s'étendait en proximité pour les autres patients.

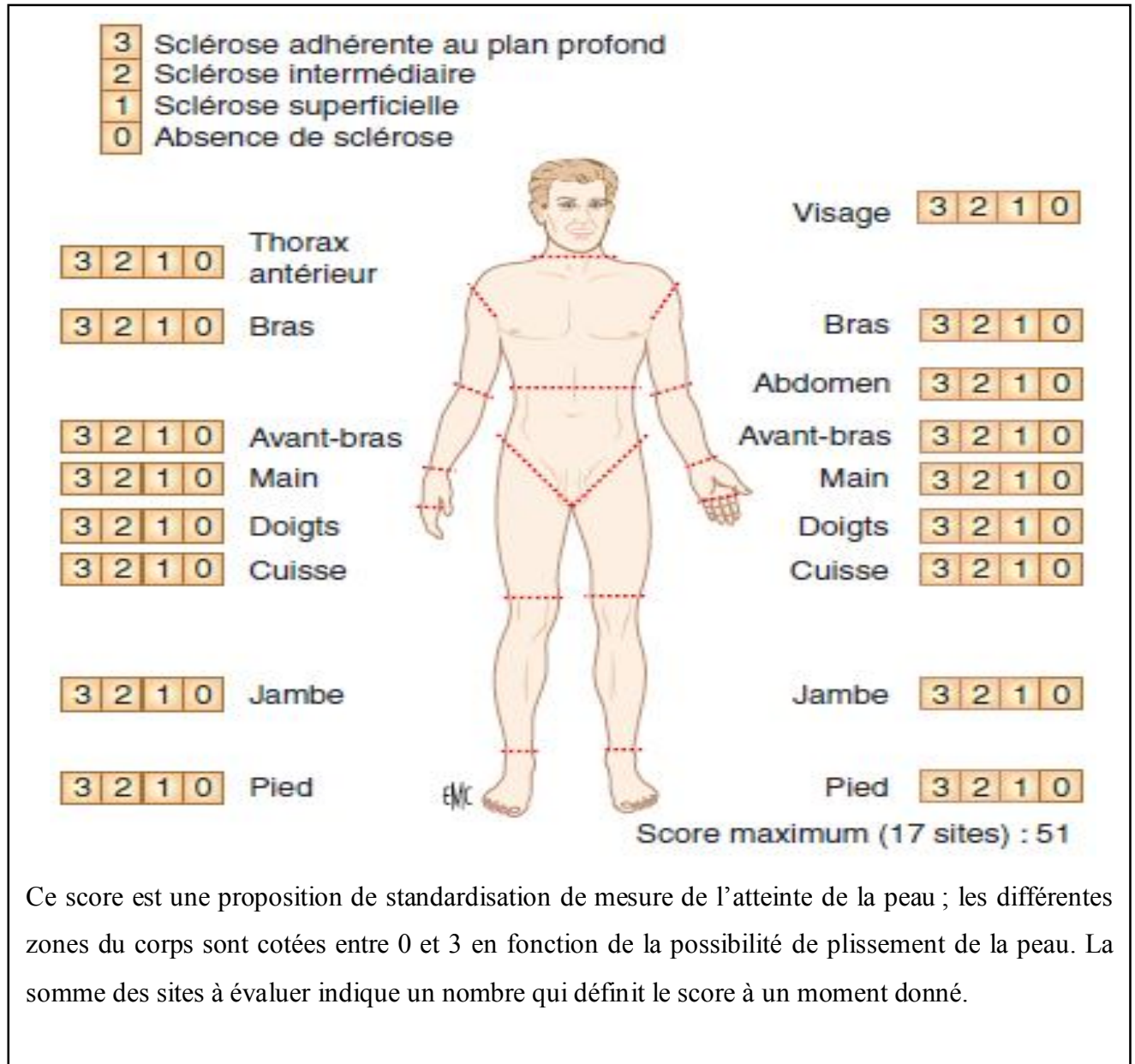


Figure 29 : Score de Rodnan modifié [44].

1.3.1.3 Ulcères digitaux UD:

Ils sont souvent plurifactoriels : on distingue les UD d'origine vasculaire, de localisation plutôt pulpaire et les UD d'origine traumatique, situés préférentiellement au niveau de la face d'extension des doigts et/ou en regard des lésions de calcinose (**Figure 30**). Les ulcérations sont en général très douloureuses et s'associent à des troubles trophiques des ongles par ischémie chronique du lit unguéal. Ces ulcérations sont de cicatrisation difficile du fait de l'ischémie, de la stase secondaire à l'immobilité relative de la main et de l'éventuelle infection de l'ulcération. Lorsqu'elles cicatrisent, elles laissent place à des dépressions cupuliformes caractéristiques (**Figure 30**). Une surinfection, pouvant se compliquer de gangrène (**Figure 30**), peut ne s'accompagner que de peu de signes inflammatoires et doit donc être évoquée devant toute absence de cicatrisation de l'ulcération ou en cas de douleur pulsatile nocturne.



Figure 30 : A : Ulcération digitale B : Gangrène digitale
C : Cicatrices pulpaire

Les ulcères digitaux sont une manifestation fréquente de la ScS et sont retrouvés chez environ un patient sur deux [48].

Ils ont été retrouvés chez un quart des patients de notre série, résultat inférieur aux données de la littérature probablement en rapport avec le nombre diminué de cas inclus dans notre étude.

1.3.1.4 Télangiectasies:

Les télangiectasies sont des signes cutanés extrêmement fréquents lors de la ScS, elles se localisent principalement sur le visage et les mains mais peuvent également se retrouver sur les muqueuses (**Figure 31**). Elles témoignent d'une prolifération anarchique des cellules endothéliales.

Elles sont présentes chez trois patients dans notre étude.



Figure 31 : Télangiectasies du visage (A), de la main (B) et de la muqueuse labiale (C)

1.3.1.5 Calcinose cutanée:

Il s'agit de nodules ou de masses sous-cutanés en règle générale qui prédominent au niveau des zones exposées à des microtraumatismes telles les doigts, les avant-bras et les coudes (**Figure 32**). Le risque principal est le passage à la chronicité ; les lésions prennent l'aspect d'ulcérations douloureuses chroniques laissant sourdre par intermittence une bouillie crayeuse.

Les lésions de calcinose sont formées de cristaux d'hydroxyapatite et sont retrouvées chez environ 20 à 30% des malades.

Aucun patient de notre série n'a présenté une calcinose cutanée.

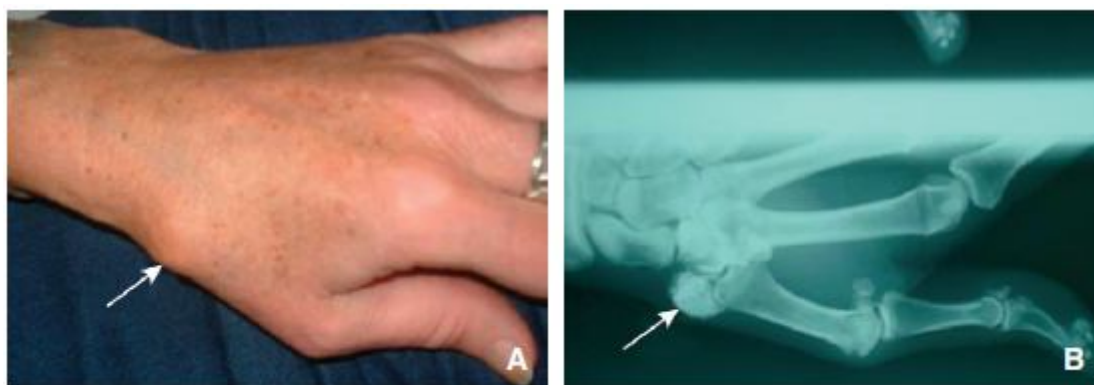


Figure 32 : Lésion de calcinose (A, flèche) visible sur la radiographie conventionnelle (B, flèche) [49]

1.3.1.6 Autres manifestations cutanées:

D'autres manifestations cutanées sont fréquemment rencontrées au cours de la ScS, tels que des troubles de la pigmentation (hypo- ou hyperpigmentation), une dépilation et une hypertrophie de la cuticule des ongles. Enfin, quelquefois, les lésions cutanées sont à l'origine d'un prurit invalidant.

1.3.2 Manifestations muqueuses :

Le syndrome sec fait partie des signes cliniques de la ScS avec xérostomie et xérophtalmie. Il s'agit, soit d'un réel syndrome de Gougerot-Sjögren avec anticorps anti-SSA positifs associé à la ScS, soit d'un syndrome sec non auto-immun par fibrose des glandes salivaires (microangiopathie sclérosante des glandes salivaires). Dans une étude prospective concernant 133 patients ayant une ScS, un syndrome sec a été noté dans 68% des cas [50].

Les anticorps anti-SSA étaient négatifs chez l'ensemble des patients inclus dans notre étude. En outre, aucun cas ne décrivait une xérophtalmie ni une xérostomie.

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

1.3.3 Manifestations digestives :

L'atteinte digestive est fréquente chez la plupart des patients atteints de ScS. L'ensemble du tube digestif est concerné, de l'œsophage jusqu'au rectum. C'est la conséquence de la microangiopathie aboutissant à l'ischémie, à laquelle s'associe un processus fibrotique, l'ensemble amenant à une dysfonction progressive du tube digestif avec atrophie progressive des cellules musculaires lisses [51].

L'œsophage est l'organe du tractus digestif le plus fréquemment atteint (70-80%), cette atteinte est liée à une hypomotilité avec diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Le reflux gastro-œsophagien est retrouvé chez environ 80% des patients sclérodermiques. Ainsi, sur 62 patients atteints de ScS ou d'une autre maladie du tissu conjonctif, Weston et al. ont rapporté un pyrosis et une dysphagie chez 77% et 61% des patients respectivement [52]. La manométrie œsophagienne doit être réalisée systématiquement lors du bilan initial. C'est l'examen le plus sensible pour dépister les troubles moteurs de l'œsophage. Tous les patients présentant une manométrie œsophagienne anormale doivent ensuite bénéficier d'une

endoscopie digestive haute à la recherche des complications de RGO (œsophagite, endobrachyœsophage). Le reflux peut être à l'origine d'une aggravation des signes pulmonaires par inhalation, le plus souvent nocturne, du liquide gastrique. Il participe ainsi à la formation et à l'aggravation de la fibrose interstitielle pulmonaire [44].

L'atteinte motrice de l'estomac réalise une gastroparésie qui se définit par un retard de la vidange gastrique. Ses symptômes sont peu spécifiques : dyspepsie, nausées, vomissements retardés par rapport aux repas, douleurs abdominales et symptômes de RGO.

L'atteinte de l'intestin grêle est responsable de deux complications majeures de la maladie ; il s'agit de la malabsorption et du syndrome pseudo-occlusif. Les causes de la malabsorption sont plurifactorielles : elle résulte à la fois de la pullulation microbienne liée à l'hypomotricité intestinale, de troubles de l'absorption et de la perméabilité intestinale, de l'entéropathie exsudative secondaire à l'obstacle au drainage lymphatique intestinal et de l'ischémie intestinale chronique. Le syndrome pseudo-occlusif est responsable de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et d'alternance de diarrhées et de constipations. La malabsorption peut être responsable du décès du patient par dénutrition sévère et état cachectique (**Figure 33**) [53].



Figure 33 : Etat cachectique chez une patiente atteinte de ScS [44]

L'atteinte colique est rarement au premier plan. Elle se manifeste dans la majorité des cas par une constipation et un météorisme abdominal parfois sévères, pouvant aboutir à un syndrome occlusif lié à la formation de volumineux fécalomes [53]. D'autres manifestations peuvent survenir au cours de la ScS comme une diverticulose ou un mégacôlon.

Les atteintes ano-rectales sont fréquentes et se traduisent, en règle générale, par la survenue d'une incontinence fécale, et plus rarement par un prolapsus rectal qui est lui-même le plus souvent secondaire à la constipation chronique [53]. Ce symptôme doit être recherché systématiquement, les patients ayant des difficultés à le signaler spontanément.

Des télangiectasies peuvent apparaître à la surface des muqueuses digestives, à l'origine d'hémorragies distillantes, plus rarement d'hématémèses ou de rectorragies. Les localisations possibles vont de l'estomac, qui prend l'aspect d'un « estomac pastèque » (**Figure 34**) au rectum.



Figure 34 : Fibroscopie digestive montrant un estomac pastèque [54]

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

L'atteinte hépatique est exceptionnelle.

Dans notre étude, l'atteinte digestive était principalement représentée par une atteinte œsophagienne : aucun patient ne rapportait un pyrosis, 37.5% des patients accusaient une dysphagie et 37.5% des patients avait un trouble de la motilité œsophagienne à la manométrie ; nombres proches de ceux retrouvés dans les données de la littérature.

1.3.4 Manifestations pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire touche environ 25% des sujets ayant une ScS. Les deux manifestations pulmonaires les plus fréquentes sont la pneumopathie interstitielle diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire et ce sont les principales causes de décès actuelles des patients [55].

Notre étude a retrouvé une atteinte pulmonaire chez huit patients parmi quatorze malades sclérodermiques, correspondant à un pourcentage de 57%. Cette atteinte était distribuée en pneumopathie interstitielle diffuse chez 5 patients, fibrose pulmonaire basale chez 1 patient, hypertension artérielle pulmonaire chez 1 patient, cancer pulmonaire chez 1 patient et pneumopathie infectieuse surajoutée à la PID chez 1 patient.

L'atteinte pulmonaire au cours de la ScS constitue le sujet de notre étude et sera détaillée ultérieurement.

1.3.5 Manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque de la ScS conditionne à elle seule une partie du pronostic de la maladie. Les atteintes sont multiples et assez peu spécifiques [56], elles sont principalement dépistées par l'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque bidimensionnelle et l'enregistrement électro-cardiographique de 24 heures.

Une atteinte cardiaque symptomatique a été retrouvée chez 15% des patients ayant une ScS diffuse selon Steen et al. [57]. Dans la cohorte italienne [48], une atteinte cardiaque était retrouvée chez 23% des patients ayant une ScS cutanée limitée et 32% des patients ayant une forme diffuse.

Cette atteinte cardiaque est secondaire, le plus souvent, faisant suite à une hypertension artérielle pulmonaire ou à une fibrose pulmonaire à l'origine d'une dilatation progressive des cavités droites, aboutissant parfois à un tableau d'insuffisance cardiaque. L'atteinte cardiaque peut aussi être la conséquence d'une hypertension artérielle de cause rénale à l'origine d'une cardiomyopathie hypertrophique ventriculaire gauche.

En outre, l'atteinte myocardique peut également être primitive, spécifique de la ScS. Il s'agit d'une atteinte microcirculatoire avec, si une coronarographie est pratiquée, un réseau coronaire proximal normal. Au cours d'une évaluation contrôlée par angiographie isotopique de 42 patients ayant une durée d'évolution de la maladie inférieure à 5 ans et une PAP systolique normale, il a été mis en évidence une dysfonction ventriculaire gauche systolique, une dysfonction diastolique et une dysfonction ventriculaire droite dans 7.1%, 23.8% et 38.1% des cas respectivement [58]. La dysfonction diastolique peut retentir en amont et être à l'origine d'une HTAP, cette fois ci, post-capillaire [59]. L'expression clinique de cette atteinte est variable : absence de symptômes, douleurs angineuses voire tableau d'infarctus du myocarde.

L'atteinte péricardique est présente au cours de la ScS entre 11% et 41% des cas sur la base de données cliniques ou échographiques [60]. Il s'agit le plus souvent d'épanchements péricardiques chroniques de faible abondance et de découverte fortuite. De rares cas de péricardite aiguë voire de tamponnade ont été rapportés.

Les atteintes valvulaires sont rarissimes.

Des troubles du rythme et de la conduction ont également été décrits et peuvent être fatals. Dans une revue de la littérature portant sur 436 patients sclérodermiques, l'ECG montrait 5% de bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré, 1% de bloc auriculo-ventriculaire des 2^e et 3^e degré, 5% d'hémibloc antérieur gauche, 2% de blocs de branche droit et 1% de blocs de branche gauche. Une arythmie à l'effort était présente chez 35% des patients sclérodermiques [61]. Par ailleurs, l'étude du Holter-ECG de 50 patients a mis en évidence une tachycardie supraventriculaire chez 32% des patients et des extrasystoles ventriculaires chez 20% d'entre eux [62].

Dans notre étude, une atteinte cardiaque était présente chez un seul patient (12.5%) porteur d'une hypertension artérielle pulmonaire sans fibrose pulmonaire dans le cadre d'une ScS diffuse. Le patient accusait une dyspnée stade III de la NYHA, l'analyse de l'ECG a montré une hypertrophie auriculaire droite avec des cavités cardiaques droites légèrement dilatée à l'échographie cardiaque bidimensionnelle. Ce résultat est proche des constatations retrouvées dans la littérature.

1.3.6 Atteinte rénale :

La manifestation rénale principale de la ScS est la crise rénale sclérodermique (CRS), survenant chez 2% à 5% des patients [63,64].

Elle est définie par la survenue au cours de la ScS d'une hypertension artérielle sévère et/ou d'une insuffisance rénale aiguë oligoanurique. L'HTA est supérieure à 150/90 mmHg dans 90% des cas [65], alors que les formes normotensives représentent environ 10% des cas, souvent à la suite d'un traitement par corticoïdes à fortes doses. Bien que le rôle déclencheur et/ou favorisant de la corticothérapie reste débattu, il est actuellement recommandé de ne pas prescrire à un patient ayant une ScS et nécessitant une corticothérapie, une dose de plus de 7,5mg à 15mg/j d'équivalent prednisolone et d'y associer systématiquement un IEC, même si aucune étude n'a démontré le rôle préventif des IEC sur la CRS [44].

Plusieurs facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique sont identifiés [65] :

- Une atteinte cutanée diffuse ;
- Une progression rapide de l'atteinte cutanée ;
- Une durée d'évolution < 4 ans ;
- Un évènement cardiaque récent : péricardite, insuffisance ventriculaire gauche ;
- Une anémie de survenue récente ;
- Des anticorps anti-ARN-polymérase III ;
- Un traitement par prednisone > 15mg/j dans les 3 mois précédents ;
- Un traitement par ciclosporine dans les 3 mois précédents.

Les manifestations cliniques sont avant tout celles de l'HTA maligne à savoir une insuffisance ventriculaire gauche et/ou une encéphalopathie hypertensive. Ainsi le patient peut présenter un ralentissement psychomoteur, une confusion ou une crise convulsive. Des signes neurologiques focaux doivent faire évoquer une complication comme un accident vasculaire cérébral. L'insuffisance ventriculaire gauche peut entraîner un œdème aigu pulmonaire avec une dyspnée, des expectorations hémoptoïques et l'apparition ou la majoration de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire.

La CRS s'accompagne dans 43% des cas d'une microangiopathie thrombotique responsable d'une thrombopénie et d'une anémie hémolytique mécanique avec schizocytes [65].

La réalisation d'une biopsie rénale n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic de CRS sauf dans les formes atypiques.

La CRS, auparavant responsable de plus de la moitié des évolutions mortelles de la ScS, a vu son pronostic complètement modifié par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [66].

D'autres manifestations rénales sont possibles, telles qu'une insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à une déshydratation, une insuffisance cardiaque ou la prise de diurétiques. Des cas de glomérulonéphrite proliférative ont également été rapportés. Un traitement par D-pénicillamine peut être responsable d'une protéinurie abondante.

Aucun patient inclus dans notre étude n'a présenté une manifestation rénale de la sclérodermie systémique, ce qui concorde avec les données de la littérature qui rapportent une fréquence faible de 2 à 5%.

1.3.7 Manifestations musculo-squelettiques :

Une atteinte articulaire peut être la présentation initiale de la ScS, et plus de 50% des patients ont des plaintes articulaires au cours de l'évolution de leur maladie. Des arthralgies et une raideur des doigts, mains et poignets prédominent mais des synovites sont possibles. Les rétractions digitales en flexion, source de gêne fonctionnelle importante, apparaissent en général après plusieurs années d'évolution. Des épanchements articulaires sont rares et leur analyse montre un liquide peu inflammatoire, voire mécanique. Dans une série rétrospective de 100 malades, il a été trouvé des arthralgies chez 23% versus 9% des patients et des arthrites chez 14% versus 11% des patients aux niveaux des pieds et des mains, respectivement [67].

Les frictions tendineuses sont fréquentes et caractéristiques des formes diffuses. Elles s'expriment sous la forme de crépitations à type de cuir neuf, audibles et palpables. Des bursites en particulier olécraniennes sont possibles. Dans la série italienne, 33/98 malades avaient des frictions tendineuses [67].

Au cours de la ScS, il existe un risque de résorption osseuse notamment des phalanges digitales terminales entraînant une acro-ostéolyse (**Figure 35**). Dans une série de 120 malades avec radiographies des mains systématiques, 23% avaient une atteinte osseuse résorptive [68].



Figure 35 : Radiographie des mains montrant une acro-ostéolyses des phalangettes

Les manifestations musculaires associées à la ScS sont fréquentes, avec une prévalence rapportée de 16% à 80%, en fonction des critères utilisés qui peuvent être cliniques, biologiques, électromyographiques et/ou histologiques [68]. Il peut s'agir de simples myalgies ou de façon plus significative d'une faiblesse musculaire.

Dans notre étude, cinq patients sur huit des inclus dans notre étude ont rapporté une atteinte musculo-squelettique sous forme d'une atteinte articulaire faite d'arthralgies, ce qui témoigne de la fréquence de cette atteinte dans notre série également.

1.3.8 Atteinte du système nerveux :

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

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

En effet, une névralgie faciale du trijumeau a été rapportée par 1/8 patients de notre série.

1.3.9 Atteinte oculaire :

Des anomalies ophtalmologiques sont possibles dans la ScS, et 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.

Aucun patient de notre série n'a accusé une manifestation oculaire de la ScS, vu la faible fréquence de cette dernière au cours de la maladie.

1.3.10 Handicap et qualité de vie :

La ScS est responsable de lésions cutanées, tendineuses et articulaires à l'origine d'un handicap qui peut être important et d'une altération de la qualité de vie des patients. Ainsi, les patients ayant des ulcères digitaux ont une diminution de la mobilité des mains et des poignets, un handicap global plus important et une altération de la qualité de vie [69].

Tableau 9 : Manifestations cliniques majeures de la sclérodermie systémique [70].

Cutanées	- Œdème diffus des mains et des pieds (stade de début) - Épaississement progressif de la peau - Sclérodactylie - Ulcères digitaux et cicatrices pulpaire - Télangiectasies - Calcinose - Contractures - Hyperpigmentation, hypopigmentation - Faciès caractéristique
Vasculaires	- Phénomène de Raynaud - Modifications capillaires périunguéal - Ischémie et ulcères digitaux - Ulcères de jambe (rare)
Pulmonaire	- Pneumopathie interstitielle : alvéolite et fibrose interstitielle - Hypertension artérielle pulmonaire - Pneumonie d'inhalation récurrente secondaire au reflux gastro-œsophagien et aux troubles de la motilité œsophagienne - Restriction de la paroi thoracique - Faiblesse des muscles respiratoires
Cardiaques	- Cardiomyopathie (dysfonction systolique et diastolique) : insuffisance cardiaque congestive - Anomalies de la conduction et troubles du rythme - Péricardite ou un épanchement péricardique
Rénales	Crise rénale sclérodermique (HTA, insuffisance rénale aiguë oligoanurique)
Musculo-squelettiques	- Arthralgie - Frictions tendineuses (ScS diffuse) - Arthrite inflammatoire, arthropathie érosive (rare) - Myopathie, myosite
Digestives	- Reflux gastro-œsophagien - Troubles de la motilité œsophagienne : apéristaltisme - Œsophagite peptique - Sténose de l'œsophage - Adénocarcinome de Barrett (occasionnellement) - Estomac pastèque (ectasies vasculaires antrales gastriques responsables d'une anémie ferriprive) - Diminution du péristaltisme du tractus gastro-intestinal, conduisant à des ballonnements, une sensation de satiété précoce, une stase, et une pseudo-obstruction - Prolifération bactérienne et diarrhée de malabsorption, alternance diarrhée-constipation - Mégacôlon (rare) - Diverticulose colique (généralement asymptomatique) - Pneumatose kystique intestinale - Incontinence anale - Cirrhose biliaire primitive
Endocrine	- Hypothyroïdie
Neurologique	- Névralgie du trijumeau - Syndrome du canal carpien

1.3 Examens complémentaires :

Les examens complémentaires à faire pratiquer lorsqu'une ScS est suspectée, ont un double intérêt. Certains font partie des critères diagnostiques de la ScS ; d'autres permettent d'évaluer l'atteinte viscérale. Ces derniers sont généralement guidés par la symptomatologie clinique, bien qu'il existe des examens complémentaires systématiques ayant pour but d'avoir une base morphologique initiale pour le suivi ultérieur.

1.3.1 Biologie :

1.3.1.1 Anomalies immunologiques:

Quatre-vingt-dix pour cent des patients sclérodermiques ont des anticorps antinucléaires (AAN) dans leur sérum, de fluorescence mouchetée, homogène ou nucléolaire.

Certains auto-anticorps sont très spécifiques de la ScS et/ou associés à une forme clinique particulière de la maladie : les anticorps anti-topoisomérase I (anti-Scl70) sont présents dans 25% à 65% des formes diffuses et les anticorps anticentromère dans 30% à 60% des formes cutanées limitées [71]. Les anticorps anti-topoisomérase I et les anticorps anti-centromère sont d'ailleurs mutuellement exclusifs. Ils n'ont été retrouvés associés que chez 28 patients au sein d'une cohorte de 5423 ScS (0,52% des cas) [72].

Les anticorps anti-ARN-polymérase III sont associés aux formes diffuses et à la survenue d'une CRS [71]. Dans une étude récente, l'analyse multivariée a mis en évidence une association entre ScS diffuse, insuffisance rénale et absence de fibrose pulmonaire avec la présence d'anticorps anti-ARN-polymérase III [73].

Les anticorps anti-fibrillarine (anti-U3-RNP) sont associés à la survenue d'une myopathie inflammatoire et d'une HTAP et les anticorps anti-PM-Scl à la survenue d'une myopathie inflammatoire.

D'autres auto-anticorps peuvent être retrouvés mais ne sont pas spécifiques de la ScS : anticorps anti-RNP, anti-SSA et anti-SSB, anticorps anti-cardiolipine ou facteur rhumatoïde.

Les 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.

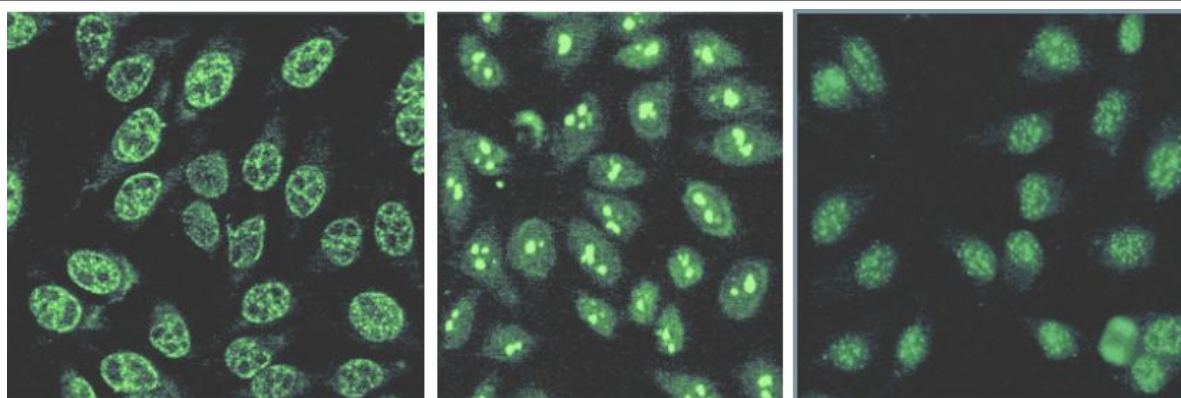


Figure 36 : Aspects en immunofluorescence des anticorps antinucléaires [37]

L'aspect moucheté (à gauche) est détecté chez 30% des patients atteints de sclérodémie diffuse et suggère la présence d'anticorps anti-topoisomérase I.

L'aspect homogène (au centre) est détecté chez 25 à 50% des patients atteints de myosite dans le cadre d'un syndrome de chevauchement.

Un aspect homogène avec agglutination des nucléoles (non représenté) est hautement spécifique de la sclérodémie diffuse (dans 5% des patients). Les antigènes nucléolaires sont les ARN polymérases, fibrillarine, Th/To ou PM-Scl.

L'aspect de coloration des anticorps anti-centromère (à droite) est détecté chez 70 à 80% des patients avec une sclérodémie cutanée limitée et est associé à un risque élevé d'hypertension artérielle pulmonaire.

Le profil immunologique des patients inclus dans notre étude comprenait une positivité pour les anticorps antinucléaires dans 85,7% (6/7) des cas, des anti-topoisomérase I dans 57.1% (4/7) des cas et des anti-centromères dans 0% des cas. Les patients ayant des anti-topoisomérase I positifs présentaient une fibrose pulmonaire associée à une ScS diffuse dans la moitié des cas et à une ScS limitée dans l'autre moitié. La recherche des anticorps anti-centromères a été réalisée uniquement chez les patients présentant une forme limitée de ScS et s'est révélée négative, négativité associée à une positivité des anti-topoisomérase I ; ce qui souligne le caractère exclusif retrouvé dans la littérature de ces deux auto-anticorps.

Les autres anticorps recherchés étaient les anti-RNP présents chez 14,3% (1/7) des cas, les anti-Sm présents chez 20% (1/5) des cas, alors que les anti-SSA et SSB, les anti-Jo1, les anti-DNA et le facteur rhumatoïde étaient négatifs.

Tableau 10 : Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires [74]

Auto-anticorps	Aspect de la fluorescence	Correspondance clinique	Fréquence dans la littérature	Fréquence dans notre étude
Anti-centromère	Moucheté	ScS limitée HTAP	20-30 % [75,76]	0%
Anti-topo-isomérase I	Homogène parfois nucléolaire	ScS diffuse PID sévère HTAP	30-70 % [77,78,79]	57%
Anti-U1-RNP	Nucléolaire moucheté	Sd de chevauchement Fibrose pulmonaire HTAP Atteinte articulaire	10-20 % [78,80]	--
Anti-U3-RNP	Nucléolaire	ScS diffuse avec atteinte pulmonaire, hypertension pulmonaire, cardiaque, rénale et musculaire	4-8 % [76,81]	--
Anti-ARN-Polymerase	Nucléolaire	ScS diffuse avec atteinte cardiaque et rénale	10-20 % [76,82,83]	--
Anti-PM-Scl	Nucléolaire	Fibrose pulmonaire Myosite et arthrite	2-3 % [76,81]	--
Anti-B23	Nucléolaire	ScS et HTAP	Rare [84,85]	--
Anti-histone	Homogène	ScS avec atteinte pulmonaire, cardiaque et rénale	Rare	--

1.3.1.2 Syndrome inflammatoire:

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

1.3.2 Capillaroscopie unguéale :

La capillaroscopie unguéale est un examen non invasif réalisé au lit de l'ongle qui permet de mettre en évidence la microangiopathie distinctive de la ScS.

Le paysage capillaroscopique caractéristique de la ScS est composé de capillaires géants ou mégacapillaires (diamètre supérieur à 50 μm), avec une diminution hétérogène de la densité capillaire et une désorganisation de l'arrangement des boucles capillaires aboutissant au stade tardif à un désert capillaroscopique. L'aspect n'est cependant pas toujours aussi spécifique et peut uniquement montrer la présence de capillaires dysmorphiques avec exsudats et microhémorragies.

La sévérité de la microangiopathie visible en capillaroscopie serait corrélée à la sévérité des atteintes systémiques.

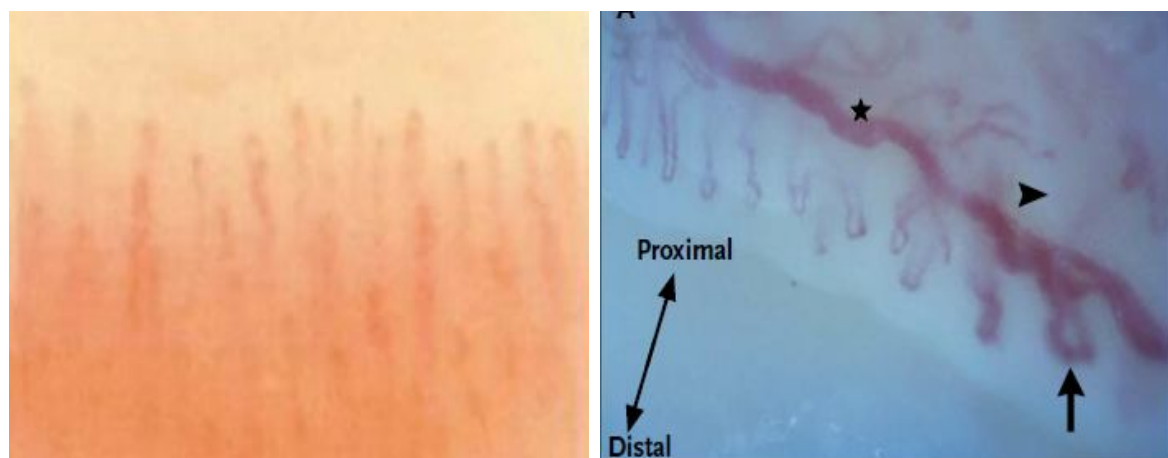


Figure 37 : A gauche : capillaroscopie normale – A droite : Capillaroscopie montrant des capillaires dilatés et tortueux (flèche), une destruction capillaire (tête de flèche), et une néovascularisation (étoile) [86]

Dans notre étude 100% des patients ont des anomalies capillaroscopiques sous forme de mégacapillaires dans 5 cas (62.5%), d'une dystrophie dans 6 cas (75%) et d'une raréfaction capillaire dans 3 cas (37.5%). Ce qui témoigne de la fréquence de la microangiopathie organique périunguëale dans notre série en concordance avec les données de la littérature.

1.3.3 Biopsie cutanée :

L'analyse histologique d'un prélèvement cutané n'est pas indispensable au diagnostic d'une sclérodermie. Elle apporte cependant des arguments positifs à ce diagnostic et peut être réalisée en cas de doute diagnostique. Au stade initial de la maladie, les anomalies histologiques sont localisées au niveau du derme profond et de l'hypoderme. Il s'agit d'un infiltrat inflammatoire de cellules mononucléées de localisation périvasculaire et périnerveuse associé à une augmentation du nombre et de l'épaisseur des fibres de collagène. Au stade de fibrose, les anomalies histologiques s'étendent au derme superficiel et à l'épiderme qui s'atrophie. Les faisceaux de collagène épaissis envahissent l'ensemble du derme et l'infiltrat inflammatoire disparaît. Les annexes pilosébacées se raréfient puis disparaissent, et il existe des altérations vasculaires : diminution du nombre des vaisseaux, épaississement de leur paroi et rétrécissement de leur lumière [44].

Le diagnostic positif de la ScS a été réalisé sans avoir recours à la biopsie cutanée dans le cadre de notre étude.

1.3.4 Evaluation de l'atteinte viscérale :

La recherche d'anomalies pulmonaires, cardiaques, digestives ou rénales doit être systématique en cas de ScS. Un bilan annuel est recommandé.

Tableau 11 : Examens complémentaires à réaliser dans la ScS [44, 45]

Sclérodermie suspectée mais non évidente cliniquement, réaliser dans un but diagnostique :	- Capillaroscopie périunguéele - Anticorps antinucléaires : anti-centromère et anti-Scl 70 - Radiographie de thorax - EFR - Scanner thoracique en coupes fines - Radiographie des mains - Une biopsie cutanée si le doute diagnostique persiste
Sclérodermie typique cliniquement, le bilan complémentaire doit comprendre :	- NFS - VS, EPP et fibrinémie - Capillaroscopie périunguéele - Anticorps antinucléaires : anti-centromère et anti-Scl-70 - Radiographie de thorax, EFR avec DLCO, TDM thoracique haute résolution - Electrocardiogramme et échocardiographie (contrôle des pressions pulmonaires) - Fonction rénale et bandelette urinaire - Radiographie des mains - Manométrie œsophagienne, fibroscopie œsogastrique si crainte d'œsophagite peptique
À réaliser annuellement de manière systématique :	- Évaluation clinique - EFR avec DLCO et capacité pulmonaire totale - Échocardiographie

1.4 Critères diagnostiques :

On a longtemps considéré les critères de classification des ScS comme des critères de diagnostic.

Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) étaient auparavant la référence pour le diagnostic positif de ScS.

Actuellement, l'American College of Rheumatology en collaboration avec l'European League Against Rheumatism (EULAR) ont élaboré en 2013 de nouveaux critères diagnostiques pour la ScS.

1.4.1 Critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1980:

En 1980, l'American College of Rheumatology (ACR) a colligé des données à partir de 29 centres sur 797 patients ayant une connectivite observés entre 1973 et 1977, dont 264 patients atteints de ScS ayant pour une majorité d'entre eux une atteinte cutanée remontant au-dessus des coudes et des genoux.

Le diagnostic de ScS est porté si le patient présente un critère majeur, représenté par une sclérodermie cutanée proximale remontant vers la racine des membres ; au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarsophalangiennes. En son absence, le diagnostic repose sur la présence de deux critères mineurs : une sclérodactylie associée à la présence d'une cicatrice déprimée d'un doigt ou une perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale et/ou la mise en évidence d'une fibrose pulmonaire des deux bases.

En raison de leur sensibilité 97% et de leur spécificité 98%, les critères de l'ACR ont été pendant longtemps la référence en terme de diagnostic de ScS. Cependant, ils ne s'intéressent qu'à des signes cliniques de ScS évoluée et ne permettent pas d'établir un diagnostic précoce.

Tableau 12 : Critères diagnostiques de L'ACR 1980 [87].

Critère majeur	Sclérodermie cutanée proximale
Critères mineurs	- Sclérodactylie - Ulcérations ou cicatrices pulpaire - Fibrose pulmonaire des deux bases
Le critère majeur suffit au diagnostic. En son absence, deux critères mineurs dont la sclérodactylie sont nécessaires.	

1.4.2 Critères de l'American College of Rheumatology en collaboration avec l'European League Against Rheumatism ACR/EULAR 2013:

En 2013, le groupe ACR/EULAR a développé de nouveaux critères de classification de la sclérodermie systémique pour pallier aux anciens critères de 1980 jugés peu sensibles pour identifier les sclérodermies débutantes et les formes cutanées limitées. Plusieurs étapes se sont succédées pour leur élaboration : sélection d'items selon une méthode Delphi, test de ces items sur des cas cliniques et recours à l'opinion d'experts.

Les critères de classification de l'ACR / EULAR de la sclérodermie comprennent un critère suffisant pour faire le diagnostic : la sclérose cutanée proximale qui correspond à un épaississement de la peau des doigts des 2 mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpo-phalangiennes, ce qui est similaire aux critères de l'ACR 1980.

Si le critère suffisant n'est pas rempli, un système de points est appliqué et les patients avec un score supérieur ou égal à 9 sont classés comme ayant une ScS. Ce score total est obtenu en additionnant le score maximal pour chaque catégorie.

L'ensemble des items nécessaires dans cette classification sont recherchés en routine chez les patients suspects d'avoir une ScS (Tableau 13).

Tableau 13 : Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism de la sclérodémie systémique 2013 [88].

Item	Sous-item	Score
Sclérodémie cutanée proximale (critère suffisant)	--	9
Epaississement cutané des doigts (compter le score le plus élevé seulement)	-Doigts boudinés -Sclérodactylie	2 4
Lésions digitales pulpaire (compter le score le plus élevé seulement)	-Ulcère digital - Cicatrice déprimée	2 3
Télangiectasies	--	2
Anomalies à la capillaroscopie	--	2
Atteinte pulmonaire (score maximal de 2)	-HTAP -Pneumopathie interstitielle	2 2
Phénomène de Raynaud	--	3
Auto-anticorps : anticentromère, anti-topoisomérase I ou anti-ARN polymérase III	--	3

Les critères de l'ACR/EULAR sont plus performants en termes de sensibilité et de spécificité par rapport aux critères de l'ACR 1980. En effet, tous les cas classés comme ScS selon l'ACR 1980 ont été classés comme sclérodémie avec les nouveaux critères, en plus d'autres cas qui sont maintenant considérés comme ScS.

Dans notre étude, nous avons agréé les critères de l'ACR/EULAR 2013 en tant que critères d'inclusion pour le diagnostic de la sclérodémie. En effet, le diagnostic de sclérodémie systémique a été retenu devant la présence d'une sclérodémie cutanée proximale (critère suffisant) dans 6 cas, et un score ACR/EULAR ≥ 9 dans les 2 autres cas.

1.5 Classification:

Les objectifs d'une classification consistent à démembrer la maladie en groupes homogènes de malades partageant des symptômes et un pronostic comparables, d'étudier les formes cliniques et d'aider au recrutement de patients homogènes lors des essais thérapeutiques.

Plusieurs classifications des sclérodermies se sont succédées dans les cinquante dernières années. Parmi lesquelles :

- 1964. CREST Winterbauer ;
- 1969. Classification de Barnett selon l'extension cutanée ;
- 1988. Leroy et al. Formes cutanées diffuses/cutanées limitées ;
- 1986-2002. Giordano et al, Scussel-Lonzetti et al. Sclérodermie intermédiaire ;
- 2001. Leroy and Medsger. ScS limitée/cutanée limitée.

1.5.1 Classification de Barnett 1969:

La classification de Barnett se fait en 3 types selon l'extension cutanée [89] :

- **Type I** : Sclérodactylie isolée
- **Type II** : Acrosclérose ; l'infiltration cutanée remontant au-delà des articulations métacarpophalangiennes
- **Type III** : Sclérodermie atteignant le tronc.

1.5.2 Classification de Leroy et al 1988:

En fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée LeRoy et al [90] ont distingué deux formes principales de ScS :

- Les ScS diffuses, environ 40% des patients: l'atteinte cutanée s'étend au-delà des coudes et des genoux, intéressant la partie proximale des membres et/ou le tronc
- Les ScS limitées: l'atteinte cutanée peut toucher les mains et les avant-bras, la face, les pieds et les jambes, mais ne remonte pas au dessus des coudes et des genoux.

Dans ces formes limitées, on retrouve des Ac anti-centromères dans 70 à 90 % des cas, alors que ces Ac sont habituellement absents dans les formes diffuses.

Il s'agit de deux formes évolutives :

- Les ScS diffuses sont responsables de lésions cutanées rapidement évolutives, et de manifestations viscérales qui apparaissent dans les trois premières années ; et
- Les ScS limitées qui entraînent plus rarement des manifestations viscérales et peuvent se compliquer de la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire au cours de l'évolution.

Sclérodermie systémique cutanée diffuse (40 %)

- Syndrome de Raynaud ayant débuté moins d'un an avant le début des signes cutanés
- Atteinte sclérodermique acrale et proximale
- Crissements tendineux
- Atteinte précoce et significative des viscères : pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale, oligurie, atteinte gastro-intestinale diffuse, atteinte myocardique.
- Absence d'anticorps anticentromères
- Présence d'anticorps anti-topoisomérase I (30%)
- Capillaroscopie : Dilatations et destructions capillaires.

Sclérodermie systémique cutanée limitée (60%)

- Syndrome de Raynaud ancien (10 à 15 ans)
- Atteinte cutanée acrale : limitée aux extrémités (jusqu'aux coudes ou genoux) et à la face ; ou absente
- Risque tardif d'hypertension artérielle pulmonaire avec ou sans pneumopathie interstitielle, névralgie du trijumeau, calcinoses cutanées, télangiectasies.
- Incidence élevée d'anticorps anticentromères (70-80 %)
- Capillaroscopie : Dilatations isolées des anses capillaires

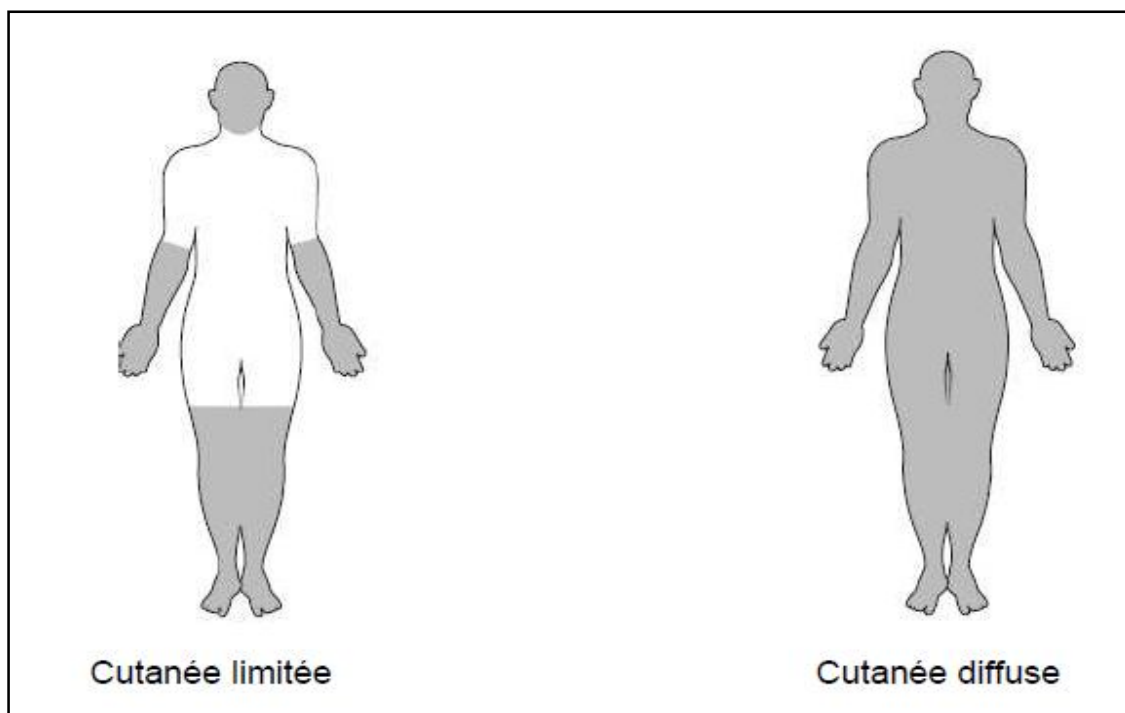


Figure 38 : Classification en ScS limitée et ScS diffuse selon LeRoy et al.1988 [90]

1.5.3 Classification de Leroy et Medsger 2001:

LeRoy et Medsger ont plus récemment proposé des critères pour les formes débutantes de ScS, incluant des critères cliniques, histologiques (capillaroscopie) et sérologiques (auto-anticorps).

Cette classification permet de faire la distinction entre les ScS cutanées limitées où l'épaississement cutané reste distal, en aval des coudes et des genoux, et les ScS limitées qui n'ont aucune atteinte cutanée, mais un phénomène de Raynaud, des anomalies à la capillaroscopie péri-unguéale et/ou des auto-anticorps spécifiques de la ScS.

Les ScS limitées pourraient constituer des formes très précoces de la maladie. Cependant, certains patients répondant aux critères de LeRoy et Medsger ne développeront jamais de lésions cutanées de sclérose, même après plusieurs années d'évolution, sans pour autant être indemnes de risque d'ulcération digitale ou de complications cardio-pulmonaires.

Tableau 14 : Critères de classification des sclérodermies débutantes
selon LeRoy et Medsger 2001 [91].

Sclérodermie limitée	- Syndrome de Raynaud objectif* + capillaroscopie de type sclérodermie** ou présence d'auto-anticorps spécifiques*** - Syndrome de Raynaud subjectif + capillaroscopie de type sclérodermie et présence d'auto-anticorps spécifiques
Sclérodermie cutanée limitée	Critères de sclérodermie limitée + sclérose cutanée distale
Sclérodermie cutanée diffuse	Critères de sclérodermie limitée + sclérose cutanée diffuse en aval des coudes et des genoux
* observation directe d'au moins deux 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, anti-topoisomérase I, anti-fibrillarine, anti-fibrilline, anti-PM-Scl, anti-ARN-polymérase I ou III à un taux $\geq 1/100$	

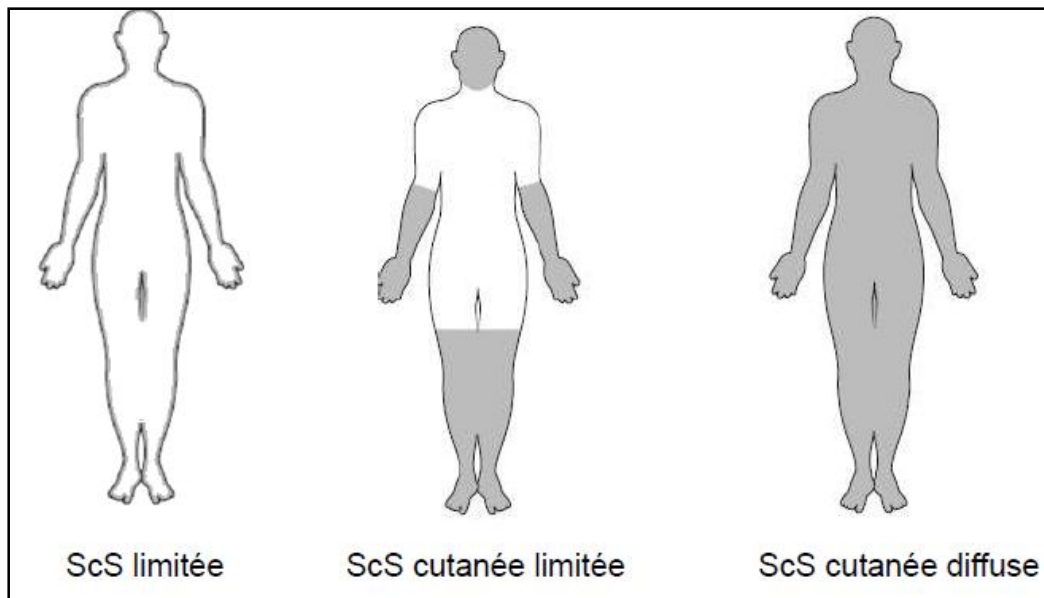


Figure 39: Critères de classification des sclérodermies débutantes selon LeRoy et Medsger 2001[91]

1.5.4 Sclérodermie sine scleroderma:

La ScS sine scleroderma est une forme rare de sclérodermie cutanée limitée associée à une atteinte fibrotique et/ou vasculaire des organes internes mais sans atteinte cutanée.

La première description a été faite par Giordano et al en 1986 [92].

L'étude de Poormoghim et al réalisée en 2000 a montré qu'il n'y avait pas de différences dans la fréquence de la PID, de l'HTAP, de la positivité des anti-centromères et de la survie entre ScS cutanée limitée et sine scleroderma [93].

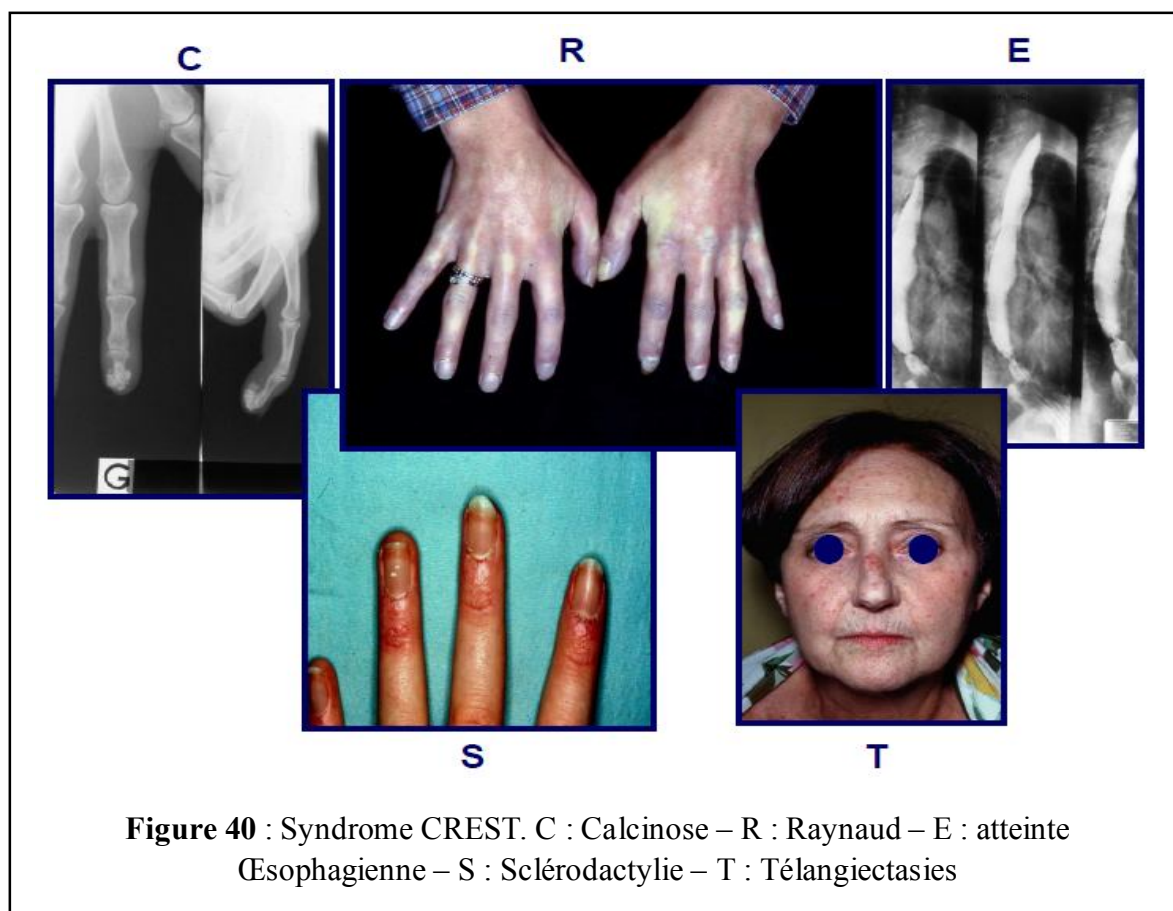
Le diagnostic d'une ScS sine scleroderma repose sur la présence de :

1. Un phénomène de Raynaud ou une atteinte vasculaire périphérique équivalente (cicatrices pulpaire, ulcères pulpaire, nécrose digitale, anomalies capillaroscopiques).
2. Des auto-anticorps spécifiques positifs
3. Au moins une atteinte d'organe : PID, HTAP, hypotonie œsophagienne distale, atteinte de l'intestin grêle, atteinte cardiaque typique, crise rénale sclérodermique
4. Sans aucune infiltration cutanée
5. Absence d'une autre connectivite individualisée, ou d'une autre affection pouvant être la cause de (1), (2), ou (3)

1.5.5 Syndrome de CREST:

Une catégorie de patients était identifiée par l'association calcinose, phénomène de Raynaud, hypopéristaltisme de l'œsophage, sclérodactylie et télangiectasies comme une forme modérée de la maladie : syndrome CREST [94].

Cependant, aucun de ces symptômes n'est spécifique du syndrome CREST, et tous sont également rencontrés dans les ScS diffuses. De ce fait, l'intérêt d'individualiser ce sous-groupe de patients est très débattu.



Concernant notre série de huit cas, nous nous sommes basés sur les critères de classification de LeRoy et al de 1988 et 2001 pour distinguer le type de ScS.

Nous avons trouvé une sclérodémie systémique limitée chez deux patients (25%) dont un cas de sclérodémie cutanée limitée (1/8) et un cas de sine scleroderma (1/8) alors qu'une sclérodémie systémique diffuse est retrouvée chez six patients (75%). Ce qui témoigne d'une fréquence de ScS diffuse plus importante par rapport aux données de la littérature. Ceci est dû au fait que les patients inclus dans notre étude présentent une atteinte pulmonaire, laquelle est plus fréquente dans les ScS diffuses en comparaison avec les ScS limitées.

1.6 Diagnostic différentiel:

Des états sclérodermiformes peuvent s'observer en cas de réaction de greffon contre l'hôte, dans la fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman, le syndrome éosinophilie-myalgies lié à une intoxication au L-tryptophane. Le syndrome de Werner (forme particulière du syndrome de vieillissement précoce) et la chéiroarthropathie diabétique peuvent donner une sclérodactylie parfois trompeuse.

Tableau 15: Caractéristiques de la sclérodermie systémique dans notre étude et dans la littérature.

Caractéristiques de la ScS	Notre étude	Données de la littérature
Sclérodermie systémique		
- Limitées	25%	60%
- Diffuses	75%	40%
Manifestations cutanées		
- Raynaud	100%	95%
- Sclérose cutanée	87.5%	99%
- Ulcères digitaux	25%	50%
- Calcinose	0%	20-30%
Manifestations muqueuses	0%	68%
Manifestations digestives	75%	80%
Manifestations cardiaques	12.5%	15-23%
Manifestations rénales	0%	2-5%
Manifestations musculo-squelettiques		
- Articulaires	62.5%	50%
- Osseuses	0%	23%
- Musculaires	0%	16-80%
Manifestations nerveuses	12.5%	10%
Manifestations immunologiques	85.7%	90%
- Ac anti-nucléaires	57%	30-70%
- Ac anti-topoisomérase I	0%	20-30%
- Ac anti-centromère		

2. L'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique :

Le poumon est un organe souvent atteint lors des connectivites. Tous les compartiments anatomiques du poumon peuvent être atteints selon des combinaisons variables (tableau 16) : les voies aériennes de la trachée aux bronchioles, les vaisseaux, l'interstitium, la plèvre et le diaphragme. Les deux manifestations les plus spécifiques des connectivites sont l'hypertension artérielle pulmonaire et les maladies interstitielles du poumon. Des complications respiratoires évolutives peuvent être en rapport avec la toxicité des traitements utilisés, les infections (dont les infections opportunistes), les pneumopathies d'inhalation, les embolies pulmonaires et les néoplasies.

Tableau 16 : Fréquence et type des principales manifestations respiratoires dans les différentes connectivites^a [95]

	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodémie systémique	Syndrome de Gougerot-Sjögren	Lupus érythémateux systémique	Polymyosite et dermatomyosite	Connectivites mixtes
Parenchyme pulmonaire						
- PID	++	+++	++	+	++	+++
- Autres	++ ^b	-	++ ^c	+ ^d	-	-
Voies aériennes						
DDB	++	-	+	-	-	-
- Bronchiolite	+	±	+	±	-	-
- Circulation pulmonaire						
HTAP	±	++	±	++	±	++
HIA	±	±	-	++	-	±
Plèvre	++	±	±	+++	±	+
Muscles respiratoires	-	±	-	+	++	±

PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; DDB : dilatation des bronches ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire.

^a Pour toutes les connectivites : infections opportunistes ou non (surtout le lupus érythémateux disséminé [LED] et la polymyosite/dermatomyosite [PM/DM]), pneumopathies médicamenteuses (surtout la polyarthrite rhumatoïde [PR]), maladie thromboembolique veineuse (surtout le LED) et pneumopathies d'inhalation (surtout la sclérodémie systémique, la PM/DM et les connectivites mixtes).

^b Nodules rhumatoïdes pulmonaires, syndrome de Caplan-Colinet.

^c Essentiellement lymphome primitif et amyloidose pulmonaire.

^d Pneumopathie lupique aiguë.

Parmi les maladies auto-immunes, la sclérodermie est celle qui touche le poumon le plus fréquemment.

Rapportée pour la première fois par von Notthafft en 1898 [96], l'atteinte pulmonaire tient une place privilégiée au cours de la ScS pour plusieurs raisons :

- La latence clinique mais la fréquence importante de l'atteinte pulmonaire au cours de la ScS, qui s'exprime principalement sous deux formes (la pneumopathie interstitielle diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire).
- Le pronostic vital de cette atteinte, la PID et/ou l'HTAP étant les principales causes de mortalité au cours de la ScS [55].
- Le mécanisme double de l'atteinte, interstitielle et vasculaire, qui rend parfois délicate l'interprétation des différents tests diagnostiques.
- Enfin, l'absence de consensus clair concernant les modalités thérapeutiques de cette atteinte.

Ainsi, la recherche d'une atteinte pulmonaire lors du suivi des patients présentant une ScS doit être systématique. Le diagnostic doit-être le plus précoce possible pour être dans les meilleures conditions de prise en charge.

2.1 Formes cliniques :

Lorsqu'un patient atteint de ScS présente des signes respiratoires, un certain nombre de manifestations doivent être évoquées.

Il peut s'agir d'une atteinte pulmonaire directe pouvant toucher toutes les structures anatomiques de l'appareil respiratoire : les alvéoles, les voies aériennes, la circulation pulmonaire, le tissu de soutien, la plèvre et les muscles respiratoires.

Cette atteinte pulmonaire directe est représentée par la pneumopathie interstitielle diffuse, l'hypertension artérielle pulmonaire, une atteinte des voies respiratoires ou une atteinte pleurale [97].

On peut également avoir des complications pulmonaires indirectes, représentées par :

- une pneumopathie d'inhalation secondaire à un reflux gastro-œsophagien,
- une pneumopathie infectieuse,
- une pneumopathie iatrogène secondaire à la toxicité des médicaments notamment la D-pénicillamine qui peut entraîner bronchiolite oblitérante et syndrome de Goodpasture (syndrome associant hémorragie pulmonaire et glomérulonéphrite extracapillaire),
- un cancer bronchopulmonaire (bronchiolo-alvéolaire, adénocarcinome, carcinome épidermoïde),
- une atteinte des muscles ventilatoires,
- une hémorragie alvéolaire secondaire à une prise de D pénicillamine ou lors des crises vasculo-rénales,
- un syndrome restrictif pulmonaire secondaire à une sclérose cutanée du tronc,
- une atteinte pulmonaire secondaire à une manifestation cardiaque de la ScS, ou encore
- un syndrome d'Erasmus qui associe une silicose et une sclérodermie systémique survenant après une exposition professionnelle à la silice et particulièrement fréquent chez les mineurs [98].

Par ailleurs, les atteintes pulmonaires directe et indirecte peuvent être combinées.

En plus, il est possible de rencontrer des manifestations pulmonaires non liées à la ScS : emphysème pulmonaire, broncho-pneumopathie obstructive, un asthme etc.

Tableau 16 : Manifestations pulmonaires au cours de la sclérodermie systémique

Atteinte pulmonaire directe	- PID - PID associée à une HTAP - HTAP - Atteinte des voies aériennes - Atteinte pleurale
Complications pulmonaires secondaires	- Pneumopathie d'inhalation : RGO - Pneumopathie infectieuse - Pneumopathie iatrogène - Cancer pulmonaire - Hémorragie alvéolaire : D pénicillamine, CRS - Faiblesse des muscles ventilatoires - Syndrome restrictif secondaire à une atteinte cutanée - Pneumopathie secondaire à une atteinte cardiaque - Syndrome d'Erasmus
Combinaison d'une atteinte pulmonaire directe et indirecte	
Atteinte pulmonaire non liée à la ScS	

2.2 Données épidémiologiques :

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

Ainsi, la prévalence de l'atteinte pulmonaire a été évaluée entre 30 et 50% dans les séries cliniques, 20 à 50% dans les séries radiographiques et 80 à 100% dans les séries nécropsiques [99,100].

Dans une étude franco-américaine effectuée en 2007, Medsger, Meyer et collaborateurs ont retrouvé une atteinte pulmonaire chez 50% des 247 patients américains (33.5% de PID et 16.5% d'HTAP isolée) et chez 54% des 127 patients français (43,5% de PID et 10.5% d'HTAP isolée) [101].

En outre, l'étude allemande réalisée par Hunzelmann et al en 2008 a montré une atteinte pulmonaire chez 82.3% des 1158 patients (38,45% de PID et 43,85% d'HTAP) [102].

Quant à l'étude italienne réalisée par Ferri et al en 2002, l'atteinte pulmonaire était présente chez 62% des 1012 patients inclus, représentée exclusivement par une PID [103].

Dans le contexte marocain, une étude réalisée à Casablanca en 2009 sur 112 patients présentant une ScS a trouvé une prévalence de 71% (80/112) de l'atteinte pulmonaire basée sur des critères cliniques et radiographiques [104]. Une autre étude, réalisée cette fois ci à Rabat au CHU Ibn Sina en 2011 sur 65 patients sclérodermiques, a mis en évidence une atteinte pulmonaire dans 57% (37/65) des cas [105].

La ScS touche avec prédilection les femmes avec un sex ratio de 3 à 8 femmes pour un homme d'après une étude réalisée par Mayes et al. sur une population américaine [106]. Ce qui suggère un rôle pathogénique des facteurs hormonaux et des facteurs liés à la grossesse.

Néanmoins, les différences entre sexe masculin et sexe féminin dans le cadre de l'atteinte pulmonaire de la ScS ne sont pas clairement établies. En effet, peu de données sont disponibles à ce jour à propos de l'influence du sexe sur cette atteinte, bien que pour Steen et Medsger, le sexe masculin semble être un facteur péjoratif [57].

Dans une étude française transversale réalisée par Nguyen et al. sur 381 patients sclérodermiques en 2010, l'HTAP et la PID ont été plus fréquemment rencontrées chez les hommes [107].

L'étude réalisée à Casablanca a montré, quant à elle, une prédominance féminine [104].

En outre, la ScS touche avec prédilection une population âgée de 45 à 64 ans [106] et débute rarement avant l'âge de 20 ans. Il existe peu d'influence de l'âge sur l'atteinte pulmonaire. Toutefois, une étude française réalisée en 2008 sur 108 patients a montré une élévation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire après un âge de 65 ans. Alors que la PID et les autres manifestations pulmonaires étaient distribuées de façon égale dans les deux groupes (groupe 1 : plus de 65 ans et groupe 2 : moins de 65 ans) [108]. De plus, l'étude marocaine réalisée à Casablanca a montré une moyenne d'âge de 42 ans sans modification des manifestations pulmonaires en fonction de l'âge.

Selon les résultats de notre série, la prévalence de l'atteinte pulmonaire est de 57% (8 cas/14) reposant sur des critères cliniques, radiologiques et fonctionnelles. Ceci confirme la pléthore de l'atteinte pulmonaire de la ScS.

La distribution des patients est de 6 femmes et 2 hommes ; l'atteinte pulmonaire est présente chez 6/10 femmes sclérodermiques (60%) et 2/4 hommes sclérodermiques (50%). Le nombre de patients faibles ne nous permet pas de nous prononcer vis-à-vis de l'influence du sexe dans l'atteinte pulmonaire.

La moyenne d'âge de notre série est de 48.75, similaire aux données de la littérature.

La répartition des atteintes pulmonaires s'est faite dans notre étude comme suit : une PID dans 62.5% des cas, une fibrose pulmonaire des bases dans 12.5% des cas, une HTAP dans 12.5% des cas, une pneumopathie infectieuse associée à la PID dans 12.5% des cas et un cancer pulmonaire dans 12.5% des cas.

Tableau 17 : Répartition de l'atteinte pulmonaire dans 5 pays :

	France [102]	USA [102]	Italie [103]	Allemagne [104]	Maroc (notre étude)
Fréquence de l'atteinte pulmonaire	54%	50%	62%	82.3%	57%
Répartition de l'atteinte pulmonaire en pourcentage	PID : 80,5% HTAP : 19,5%	PID : 67% HTAP : 33%	PID : 100%	PID : 46.7% HTAP : 53.3%	PID : 75% HTAP : 12.5% Cancer : 12.5% Infection : 12.5%

3. La pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire :

La pneumopathie interstitielle peut se définir comme une affection respiratoire dont l'atteinte lésionnelle principale concerne l'interstitium. Elle peut être diffuse ou uniquement basale au cours de la ScS.

La mise en évidence d'une fibrose pulmonaire basale constitue un des 3 critères mineurs pour le diagnostic de ScS selon l'ACR 1980, la PID fait également partie des critères diagnostiques de l'ACR/EULAR 2013.

3.1 Epidémiologie :

La prévalence des PID au cours de la ScS est difficile à préciser et peut varier selon les études de 16 à 100% des cas [109]. Elles constituent actuellement la première cause de décès au cours de la ScS [55]. Ainsi, dans la série de Schurawitzki et coll. [110], 91% des patients présentent une PID sur les données d'une tomodensitométrie thoracique en haute résolution, alors que 31% seulement de ces mêmes patients présentent des anomalies à la radiographie de thorax. Ainsi, lorsque la radiographie de thorax est utilisée pour la détection de l'atteinte pulmonaire dans la ScS, la prévalence de la PID est de 56%. Elle passe à 85%-90% lorsque la TDM HR est utilisée.

Dans le cadre de la mise au point réalisée par Marie et al en 1999, la PID est la plus fréquente des complications respiratoires de la ScS, et atteint 80% des ScS qu'elles soient diffuse ou limitée [100], bien qu'elle semble beaucoup plus fréquente dans les formes cutanées diffuses [111].

La PID débute de façon insidieuse et ne devient symptomatique qu'après atteinte d'au moins 50 p. 100 du parenchyme pulmonaire [100]. Elle survient après plusieurs années d'évolution de la ScS, bien que selon Steen et al, l'atteinte interstitielle soit plus précoce (dans les trois premières années) et d'emblée plus sévère dans les formes diffuses [112,113]. La pneumopathie interstitielle ne révèle que très rarement la maladie. Dans 10 cas seulement, elle semblait primitive avant l'apparition des autres

symptômes, notamment cutanés dans le cadre d'une forme sine scleroderma selon une revue de littérature réalisée par Lomeo et al [100, 114].

L'étude réalisée au service des maladies respiratoires et au service de radiologie de l'hôpital du 20-Août-1953 à Casablanca a mis en évidence 7 cas de ScS recensés parmi 196 cas de PID (3.6%). L'atteinte cutanée, préexistante, a précédé l'atteinte respiratoire de sept ans en moyenne. Dans les quatre autres cas, la PID était révélatrice d'une ScS [115].

Notre série a montré une PID dans 75% des cas et une fibrose pulmonaire basale dans 12.5% des cas avec un pourcentage total de 87.5% d'atteinte interstitielle, et ce sur la base des données de la TDM HR, la radiographie thoracique ayant sous diagnostiquée une PID associée à une sine scleroderma ; en montrant une radiographie standard normale. L'étude que nous avons menée rejoint les données de la littérature en ce qui concerne non seulement la fréquence de la fibrose pulmonaire mais également l'intérêt de la TDM HR pour le diagnostic. Dans notre étude, la ScS est diffuse dans 2 cas/6, limitée dans 1 cas/6 avec une forme sine scleroderma dans 1 cas/6. La durée médiane d'évolution entre le début des signes cutanés et le diagnostic de l'atteinte pulmonaire est de 6 ans et 8 mois; 13 ans et demi pour la ScS limitée et 3 ans et 3 mois pour la ScS diffuse soulignant, comme indiqué par Steen et al, l'apparition précoce de la PID dans la ScS diffuse par rapport à la ScS limitée.

3.2 Classification :

Les pneumopathies infiltrantes diffuses observées au cours de la sclérodermie systémique suivent la classification élaborée par l'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society.

Tableau 18 : Classification ATS / ERS des PID idiopathiques
(par ordre de fréquence décroissant) [116] :

Modèle lésionnel histologique	Equivalences clinico-radiologiques
Pneumopathie interstitielle commune (PIC)	Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)	Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)
Pneumopathie organisée (PO)	Pneumonie organisée cryptogénique ou Bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP) idiopathique
Domage alvéolaire diffus (DAD)	Pneumopathie interstitielle aigüe
Bronchiolite respiratoire	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle associée
Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)	Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)
Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL)	Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL)
La reconnaissance précise des modèles lésionnels histologiques nécessite une biopsie pulmonaire chirurgicale, sauf pour la pneumonie organisée et la pneumopathie interstitielle aigüe, qui peuvent être reconnues sur des prélèvements pulmonaires de petite taille. Néanmoins, dans la plupart des cas, la confrontation des éléments anamnestiques, cliniques, fonctionnels, radiologiques (TDM), biologiques et cytologiques (LBA) suffit pour retenir un diagnostic.	

Les pneumopathies interstitielles peuvent être individualisées sur la base de données cliniques et histopathologiques. Parmi les sept entités anatomocliniques que comporte cette classification, la plus fréquemment observée est la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), suivie par la pneumopathie interstitielle commune ou usuelle (PIU). D'autres formes comme le domage alvéolaire diffus et la pneumopathie organisée sont beaucoup plus rarement observées. La pneumopathie interstitielle lymphoïde, la pneumopathie interstitielle desquamante et la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie infiltrante diffuse n'ont pas été rapportées au cours de la sclérodermie, en dehors d'une pathologie associée.

3.3 Physiopathologie :

3.3.1 Physiopathologie de la pneumopathie interstitielle :

La pathogénie de la pneumopathie interstitielle au cours de la ScS n'est pas bien comprise (**Figure 42**). Elle est présumée être liée à des interactions anormales entre des cellules endothéliales, des cellules mononucléées (lymphocytes et monocytes) et les fibroblastes conduisant à la production de cytokines induisant un excès de production de la matrice extracellulaire par les fibroblastes, et ainsi à la fibrose pulmonaire dans le cadre de l'hypoxie tissulaire et de l'hyper-réactivité vasculaire [1].

Les lésions de fibrose pulmonaire sont associées à une incidence accrue de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II DR3/DR52a et/ou à la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70) dans le sérum.

Elles résultent de la combinaison de lésions inflammatoires, destructives et fibrosantes.

Des cellules inflammatoires et d'autres médiateurs de l'inflammation sont présents dans le lavage broncho-alvéolaire des patients porteurs d'une atteinte interstitielle lors de la ScS, ce qui reflète l'inflammation présente dans les poumons [117,118].

Comme pour la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), les lésions pulmonaires endothéliales et épithéliales semblent être initiales dans la pathogénie de la sclérodermie.

Pendant la phase de réparation, les lymphocytes T sécrètent des cytokines de type Th-2 dont le chef de file est l'IL- 4, qui stimule la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène.

Les lymphocytes T semblent également jouer un rôle important dans le développement des atteintes interstitielles pulmonaires de la sclérodermie systémique. L'étude histologique de biopsies pulmonaires a permis de mettre en évidence des follicules lymphoïdes et des plasmocytes. En outre, des études d'expression génique ont montré que les lymphocytes CD8 + intra-alvéolaires des patients présentant une pneumopathie interstitielle synthétisent de l'IL- 4 ; contrairement à ceux des patients atteints de sclérodermie sans atteinte interstitielle [119,120].

Une synthèse accrue d'IL-4 ne suffit probablement pas à elle seule d'expliquer l'augmentation de la production de matrice extra-cellulaire. En effet, en analysant comparativement les taux d'ARNm codant l'IL-4, l'IL-5 et l'INF- γ à partir de biopsies pulmonaires de malades ayant une fibrose pulmonaire idiopathique ou une fibrose pulmonaire associée à la ScS, une augmentation de la synthèse d'IL-4 et d'IL-5 a été observée chez les malades sclérodermiques mais pas chez les malades ayant une FPI [121].

L'INF- γ est l'inhibiteur le plus puissant de la synthèse de la matrice extracellulaire par les fibroblastes. L'INF- γ exerce un effet antifibrosant au cours de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine en inhibant l'effet du TGF- β sur l'augmentation de la synthèse du collagène [122,123]. L'INF- γ , qui est synthétisée par les LT CD4+, inhibe de manière dose-dépendante la prolifération des fibroblastes de sujets sains [122], ainsi que la synthèse de collagène. A l'inverse, il a été récemment rapporté que le pouvoir inhibiteur de l'INF- γ sur la synthèse du collagène par les fibroblastes de malades sclérodermiques est fortement diminuée. Ces résultats pourraient contribuer à expliquer la survenue d'une fibrose collagène chez les malades sclérodermiques.

Les lymphocytes B sont également activés au début de l'histoire naturelle de la maladie. Elles amènent les fibroblastes à adopter un phénotype profibrotique par la production d'auto-anticorps. Les anticorps antinucléaires sont détectés dans le sérum de plus de 90% des patients atteints de sclérodermie. Les anticorps n'ont pas démontré un rôle pathogène mais sont utiles pour déterminer le pronostic. Des anticorps anti-cellules endothéliales et anti-fibroblastes ont été également identifiés [124], avec un rôle pathogène potentiel. Ainsi, on a récemment rapporté que dans la sclérodermie, les anticorps anti-fibroblastes reconnaissent l'alpha-enolase et sont associés à la PID et aux anticorps anti-topoisomérase I [125]. Les anticorps anti-récepteur du *facteur de croissance dérivé des plaquettes* PLDGF augmentent la production des espèces réactives d'oxygène (ROS), du gène de collagène de type I ainsi que la conversion des fibroblastes en myofibroblastes [126], bien que cette question soit controversée [127,128].

En parallèle à l'activation du système immunitaire, le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse de la ScS, en particulier l'augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique, ainsi que l'augmentation d'autres marqueurs de dommage oxydatif comme les produits avancés d'oxydation, et la baisse des défenses anti-oxydantes [129,130]. Par ailleurs, les monocytes de patients atteints de sclérodermie produisent de plus grandes quantités d'anions superoxydes que ne le font les monocytes de sujets sains in vitro.

En plus, les fibroblastes dermiques de peau lésée de malades sclérodermiques produisent spontanément plus de radicaux libres que les fibroblastes de sujets témoins ; cette production dépend de l'activation de la NADPH-oxydase. Ajoutant que l'inhibition de cette production par la N-acétyl cystéine conduit à une désactivation des cellules, avec diminution de leur production de collagène [29].

On a récemment apporté la preuve que le sérum des patients sclérodermiques induit la production de différents types de ROS, et active sélectivement les cellules endothéliales et les fibroblastes [29].

3.3.2 Rappel sur l'interstitium :

La pneumopathie interstitielle se définissant comme une atteinte de l'interstitium pulmonaire ; il nous semble important de faire un petit rappel anatomique sur ce composant du parenchyme pulmonaire, afin de mieux comprendre les images radiologiques de la PID.

L'interstitium pulmonaire correspond au tissu conjonctif de soutien du poumon. Il compose et met en continuité (Figure 43) :

- Les cloisons péri-bronchovasculaires 1
- Le tissu sous-pleural 2
- Les septas inter lobulaires 3
 - Les lymphatiques et les veines pulmonaires inter lobulaires y circulent
 - Ils séparent les lobules secondaires les uns des autres
 - Chaque lobule secondaire a une forme polygonale et se compose de 3 à 5 unités respiratoires terminales (ou acinus)
 - Chaque acinus dépend d'une bronchiole terminale qui devient bronchiole respiratoire.

Le tissu centro-lobulaire formé par des bronchioles respiratoires, de leurs artérioles et de l'interstitium

4

- Les cloisons intra-lobulaires c'est à dire inter-alvéolaires
- La membrane alvéolo-capillaire

5

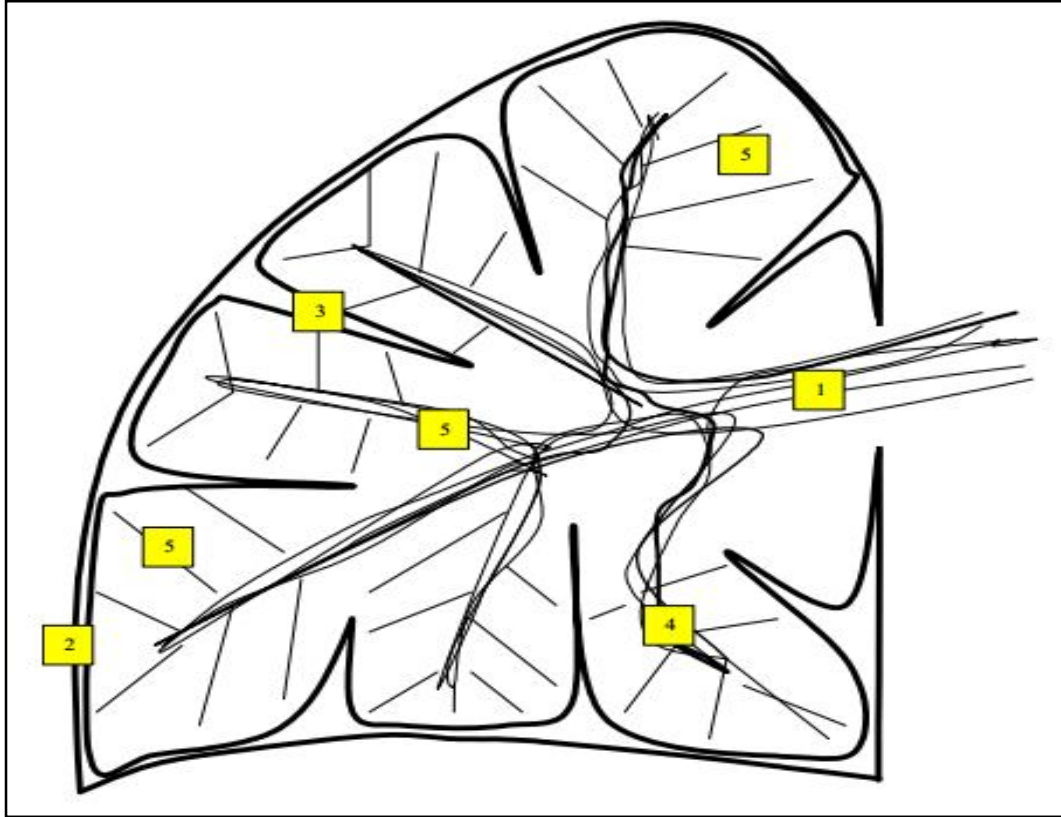


Figure 43 : Représentation simplifiée de l'interstitium

3.4 Signes cliniques :

Les atteintes pulmonaires interstitielles restent longtemps asymptomatiques au cours de la ScS. Ainsi, dans certaines séries, les signes cliniques pulmonaires ne sont présents que chez moins de 1% des patients lors du diagnostic de la ScS. D'une façon générale, leur apparition traduit une atteinte respiratoire étendue, affectant plus de 50 % de l'ensemble du parenchyme pulmonaire [100].

Les signes fonctionnels des PID sont variés, tardifs et non spécifiques. L'interrogatoire doit rechercher systématiquement :

- Une dyspnée, principalement à l'effort, quelquefois négligée par le patient ou masquée par une limitation articulaire et/ou musculaire à l'effort. Sa fréquence est diversement rapportée selon les séries (21% à 88 % des cas) selon la mise au point de Marie et coll. [100], et est notée dans 55 % des cas dans une méta-analyse portant sur 11 séries regroupant 323 patients [132];
- Une toux généralement sèche et persistante [100]. Son caractère productif traduit l'existence de lésions de destruction alvéolaire et/ou bronchiolaire susceptibles de favoriser les surinfections microbiennes [133] ;
- Des douleurs thoraciques dans 16 % des cas [100], pouvant traduire une surinfection ou un pneumothorax par rupture de kystes pulmonaires sous-pleuraux [133] ;
- Des hémoptysies dans de rares cas [100], attribuées à la présence de télangiectasies bronchiques associées [133], mais qui doivent de principe faire rechercher un cancer broncho-pulmonaire sous-jacent ; ou encore
- Une asthénie secondaire à l'hypoventilation pulmonaire.

L'examen physique peut trouver des râles crépitants « velcro », parfois un wheezing (19 % des cas) [100]. L'apparition d'une cyanose et des signes de décompensation cardiaque droite est tardive et généralement en rapport avec une hypertension artérielle pulmonaire secondaire [100]. Un hippocratisme digital [100] est exceptionnel, probablement en raison de la présence d'une sclérodactylie [133].

L'interprétation des signes respiratoires devra tenir compte de la présence d'une atteinte cutanée diffuse du tronc ou d'une atteinte musculaire qui peuvent entraîner une hypoventilation alvéolaire. La présence d'une HTAP, d'une CRS ou encore d'une carence martiale peut également contribuer à la survenue d'une dyspnée à l'effort (Annexe 3).

Dans la série de Casablanca [115], la symptomatologie clinique était représentée par une dyspnée d'effort et des râles crépitants basi-thoraciques bilatéraux dans tous les cas (100%), associés à un hippocratisme digital dans un seul cas (14%).

Dans notre série de 6 cas, 33% des patients (2/6) sont asymptomatiques. Par ailleurs, les symptômes sont distribués comme suit : une dyspnée chez 50% des patients (stade I dans 16.7% et stade II dans 33% des cas), une toux sèche chez 33% des patients, une hémoptysie de faible abondance chez 16.7% des patients, une asthénie dans 33% des cas et une lipothymie d'effort dans 16.7% des cas. L'examen cardio-pulmonaire n'a retrouvé aucun signe clinique spécifique. Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature quant à la fréquence des formes asymptomatiques et à la domination des symptômes par la dyspnée.

3.5 Examens biologiques et sanguins :

3.5.1 Bilan immunologique :

Quatre vingt dix % des patients sclérodermiques ont des anticorps antinucléaires. Parmi les auto-anticorps spécifiques, Les anticorps anti-topoisomérase I (ou anti-Scl70), retrouvés chez 20-40% des malades, sont plus souvent mis en évidence dans les formes diffuses en association à une pneumopathie interstitielle, tandis que les anticorps anti-centromère sont plus fréquemment associés aux formes cutanées limitées de la maladie et rarement présents chez les patients ayant une pneumopathie interstitielle [100].

Ainsi, des patients avec une sclérodermie limitée et des anticorps anti-Scl70 ont un risque augmenté de maladie pulmonaire interstitielle, ce qui suggère que les anticorps sont des marqueurs prédictifs plus forts de pneumopathie interstitielle que l'aspect limité ou diffus de la ScS. Cependant, les Ac anti-Scl 70 ne sont pas prédictifs d'une fibrose sévère.

Les anticorps anti-U3-RNP (ou antifibrillarine) sont également associés à un risque accru de maladie pulmonaire [134].

La recherche d'anticorps antinucléaires doit être réalisée devant une PID d'origine indéterminée à la recherche d'une connectivite et plus particulièrement d'une ScS.

Dans l'étude réalisée à Casablanca [115], les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-centromères étaient négatifs dans tous les cas, tandis que les Ac anti-Scl 70 étaient positifs dans 57% des cas.

Notre étude a retrouvé une positivité des AAN dans 83% des cas. Les Ac anti-Scl 70 sont positifs dans 50% des formes diffuses. Dans les formes limitées, les Ac anti-Scl 70 sont positifs dans 100% des cas, alors que les anti-centromères sont négatifs. Dans notre série, la fréquence des Ac anti-Scl-70 associés à la pneumopathie interstitielle, indépendamment de la forme de ScS, converge vers les données de la littérature.

3.5.2 Autres examens biologiques :

Les autres examens sanguins n'apportent pas de renseignements utiles au diagnostic de pneumopathie interstitielle.

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut être observée et doit faire rechercher une surinfection respiratoire. Une polyglobulie secondaire est possible en cas d'hypoxémie prolongée par fibrose pulmonaire évoluée. Des taux augmentés d'IgG et d'IgM ont été également signalés [134].

Parmi les dosages spécialisés qui restent du domaine de la recherche, la détermination du taux de procollagène de type III, aminopeptide libéré lors du métabolisme du collagène, pourrait être utile en clinique. Diot et al. [135] ont étudié 28 patients atteints de ScS en comparant les taux sériques de procollagène III en

fonction de la présence ou non d'une atteinte interstitielle. Ces auteurs ont montré que ce taux est plus élevé chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle. Aussi, cette élévation semble être corrélée à l'étendue et à la sévérité de la pneumopathie interstitielle estimée en TDM-HR.

De plus, Avila et al. [136] ont trouvé que le risque de développer une pneumopathie interstitielle semblait plus marqué au cours de la ScS chez les patients porteurs de certains génotypes de la fibronectine, et notamment des génotypes AB (HaeIII RFLP) et CD (MspI RFLP).

L'étude de Casablanca [115] n'a retrouvé aucune anomalie biologique particulière associée à la PID.

Au cours de l'analyse de nos 6 cas de pneumopathie interstitielle, nous avons recherché une polyglobulie et une hyperleucocytose qui se sont révélées absentes pour l'ensemble des patients. Ce qui témoigne du faible intérêt des bilans biologiques usuels dans le cadre de la pneumopathie interstitielle.

3.6 Radiographie thoracique standard :

Les signes évocateurs de pneumopathie interstitielle sont définis par un syndrome interstitiel de type réticulaire ou réticulo-nodulaire qui est bilatéral, et intéresse préférentiellement les deux tiers inférieurs des champs pulmonaires et plus tardivement les apex [100].

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 [100].



Figure 44 : RT montrant un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral diffus évocateur d'une PID chez un patient atteint de ScS

La radiographie thoracique peut également montrer :

- des microcalcifications situées dans les poumons ou dans les parties molles. Owens et al. [137] les trouvent chez 40,7 % des 86 patients étudiés ;
- des signes pleuraux peuvent également se voir [100] ; à type d'épaississements pleuraux signalés dans 8 % des cas, d'épanchement liquidien sous forme d'exsudat attribué à la fibrose pleurale ou à l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire, ou enfin à type de pneumothorax spontané en cas de fibrose pulmonaire sévère. Néanmoins, la présence d'un épanchement pleural doit faire suspecter la survenue d'une néoplasie associée à la pneumopathie interstitielle.

La fréquence de ces anomalies est diversement appréciée. Mais d'une façon générale, la radiographie thoracique reste strictement normale ou d'interprétation difficile en cas de pneumopathie interstitielle limitée ou débutante.

Il en découle que cet examen est nécessairement insuffisant dans le cadre d'une stratégie de dépistage précoce d'une atteinte pulmonaire au cours de la ScS [138].

Dans l'étude réalisée à Casablanca [115], la radiographie thoracique a montré une atteinte interstitielle prédominant aux bases pulmonaires dans tous les cas.

Dans notre série, un syndrome interstitiel a été retrouvé dans 83% des cas, de type réticulo-micronodulaire dans 33% des cas (basal dans 16.7% et diffus dans 16.7% des cas), et fait d'opacités linéaires dans 50% des cas. La radiographie était normale dans 16.7% des cas. Ceci concorde avec les données de la littérature.

3.7 Tomodensitométrie thoracique haute résolution :

La TDM-HR est l'examen radiologique de choix. Sa supériorité sur la radiographie standard est incontestable dans le domaine du diagnostic précoce de la PID.

C'est un examen très sensible (90-100%) et spécifique pour détecter une PID associée à la ScS.

Elle permet l'analyse non invasive et reproductible du type de lésions pulmonaires et de leur extension.

Diverses anomalies peuvent être retrouvées, associées ou non [100]:

- des micronodules de localisation pulmonaire, ou intéressant les interfaces pleuro-pulmonaires appelés micronodules sous-pleuraux ;
- des images linéaires ou réticulaires, intra-lobulaires ou septales ;
- des hyperdensités en verre dépoli ;
- des images kystiques en rayon de miel, résultant de l'addition de bronchectasies par traction aux hyperdensités en verre dépoli préexistantes; accessoirement
- des opacités linéaires ou des épaissements sous-pleuraux.

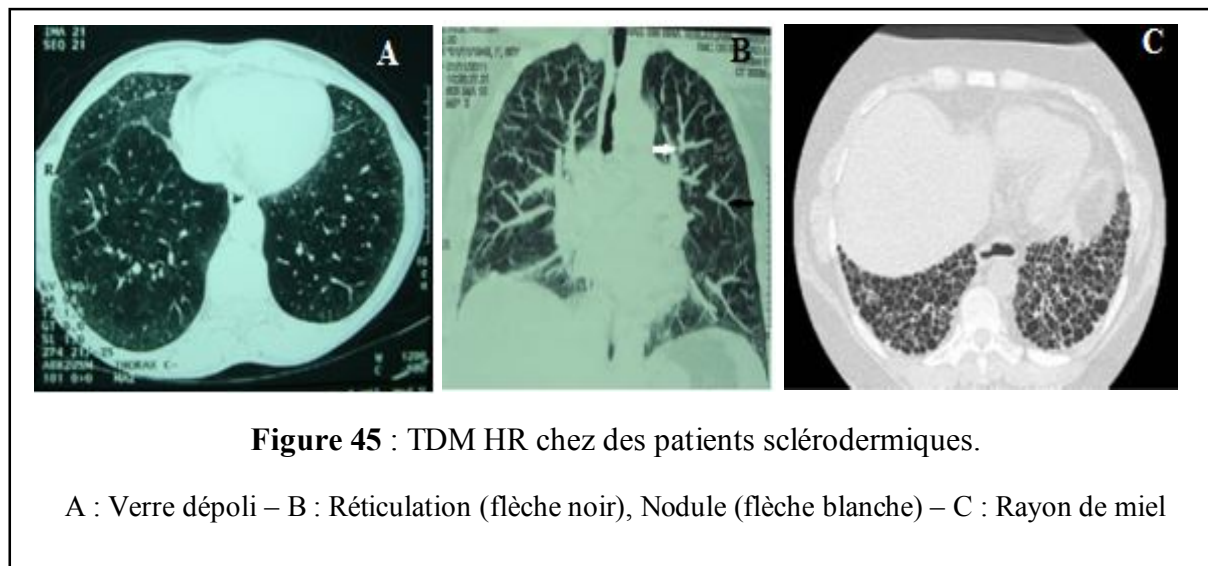
L'aspect prépondérant retrouvé dans les pneumopathies interstitielles non spécifiques est le verre dépoli, parfois associées à des cavités en rayon de miel. Au contraire, dans les cas plus rares de pneumopathie interstitielle commune ou usuelle, les destructions en rayon de miel sont dominantes.

Ces anomalies siègent préférentiellement dans les lobes inférieurs et dans les régions périphériques et postérieures [100].

Dans une étude portant sur des patients atteints de ScS et d'une pneumopathie interstitielle, Seely et al. [139] rapportent la répartition suivante de ces lésions pulmonaires : verre dépoli (73 %), micronodules sous-pleuraux (64 %), micronodules pulmonaires (18 %), opacités linéaires en bandes périphériques (55 %), rayon de miel (45 %).

Ces anomalies élémentaires ne sont pas spécifiques de la ScS et se rencontrent au cours d'autres affections responsables de fibrose pulmonaire diffuse. Or, leur association à une dilatation œsophagienne ou à des calcifications des parties molles constitue un argument en faveur d'une origine sclérodermique chez les patients pour lesquels le diagnostic étiologique ne serait pas encore établi.

Par ailleurs, des adénopathies médiastinales peuvent être présentes [100], Wechsler et al. [140] les retrouvent dans 48 % des 73 cas. Sous réserve de l'absence de processus néoplasique, elles pourraient être secondaires à des phénomènes inflammatoires chroniques à médiation immune.



Rarement, certains patients peuvent présenter d'authentiques pneumopathies interstitielles débutantes avec une TDM-HR pulmonaire normale [100].

Selon plusieurs équipes, l'analyse des diverses lésions tomodensitométriques de l'atteinte pulmonaire de la ScS revêt un intérêt pronostique [100]. Ainsi, la sévérité de l'atteinte en TDM-HR apparaît associée à une réduction de la survie des patients indépendamment de la durée d'évolution de la ScS. Ces constatations ont amené la proposition de traiter de manière plus agressive les patients ayant en TDM-HR des aspects en verre dépoli [100].

Dans l'étude réalisée à Casablanca, le scanner a montré une prédominance de l'atteinte basale et périphérique. Les lésions étaient distribuées en lésions en rayon de miel (85.7%), verre dépoli (71.4%), réticulations (42.8%) et nodules (14.2%) associées à une dilatation des artères pulmonaires dans 42.8% [115] évoquant une PINS dans 71.4% des cas et une PIU dans 28.5% des cas.

Dans notre étude, la TDM a confirmé la prédominance de l'atteinte basale et périphérique. Les lésions étaient distribuées en aspect en verre dépoli (66.7%), images linéaires et réticulaires (66.7%), micronodules (50%), nodules pulmonaires (16.7%), nodules sous pleuraux (16.7%) avec des bronchectasies dans 16.7%, un épaississement pleural dans 16.7% et des adénopathies médiastinales dans 16.7% des cas. Les lésions évoquaient une PINS dans 100% des cas témoignant de la fréquence de ce type d'atteinte interstitielle au cours de la ScS tel qu'il est constaté dans la littérature.

3.8 Explorations fonctionnelles respiratoires :

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont également un examen plus sensible que la radiographie thoracique pour la mise en évidence d'une pneumopathie interstitielle [100]. Elles font partie intégrante du bilan initial réalisé devant une ScS.

Les EFR comportent en routine une spirométrie avec étude de la capacité de transfert du monoxyde de carbone ; et on complète par la réalisation d'un test de marche de 6 min avec mesure de la saturation en oxygène et estimation de la dyspnée à l'aide de l'indice de Borg.

D'autres tests sont parfois proposés, tels que la mesure des compliances pulmonaires et les tests d'effort [100].

L'atteinte pulmonaire est définie par une CPT et/ou une CVF inférieure à 80% et/ou une DLCO inférieure à 75%.

3.8.1 Spirométrie :

La mesure des volumes pulmonaires (capacité vitale, capacité pulmonaire totale, capacité résiduelle fonctionnelle, volume résiduel) et des débits expiratoires permet de rechercher un trouble de la ventilation pulmonaire

Un syndrome restrictif, défini par une réduction des volumes pulmonaires avec une relative préservation du volume résiduel, est observé dans 40-100% des cas lors du diagnostic de la ScS. Il survient généralement à un stade évolué de l'atteinte interstitielle [100].

Certains patients présentent, isolément ou en association, un syndrome obstructif observé dans 12% des cas, sous forme d'une réduction des débits bronchiques qui fait suspecter une maladie des petites voies aériennes [100].

Des différences de résultats ont été rapportées selon le type diffus ou localisé de la ScS. Steen et al. [141] ont montré qu'au cours de la ScS limitée, la capacité vitale n'était pas altérée, contrairement à la forme diffuse où elle était diminuée.

L'extension de l'aspect en rayon de miel est en relation avec la sévérité du syndrome restrictif [100]. La présence d'une CVF précocement altérée est le facteur de risque le plus important. Une étude a montré que 62% des patients dont la CVF était < 55% présentaient cette anomalie dans les 5 premières années suivant les premiers signes de ScS. Au contraire, les patients qui présentaient une CVF normale ou modérément altérée, pendant les 5 premières années suivant le diagnostic, étaient moins à risque de développer une maladie fibrosante sévère par la suite [134].

L'étude de Casablanca a montré un syndrome restrictif dans 85% des cas [115].

Notre étude rejoint les données de la littérature en montrant un syndrome restrictif dans 66,7% des cas sans syndrome obstructif associé.

3.8.2 Mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone:

La diminution de la DLCO, présente dans 22% à 75% des cas selon les études, est l'anomalie la plus précoce au cours des pneumopathies interstitielles de la ScS [100]. Cependant, la réduction isolée de la DLCO, associée à des volumes pulmonaires normaux, n'est pas un paramètre spécifique d'une PID débutante, car elle est également observée chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire isolée, sans PID.

Un rapport DLCO/Volume alvéolaire est indispensable : s'il est diminué, il oriente vers une pneumopathie interstitielle et s'il est normal, il oriente vers une pathologie restrictive différente (antécédent de pneumectomie, pachypleurite).

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

L'étude menée à Casablanca a montré une baisse de la DLCO dans 100% des cas [115].

En raison de difficultés techniques, notre étude a évalué la DLCO chez une seule patiente ayant une PID sur la base de la TDM HR dans le cadre d'une forme sine scleroderma et s'est révélée normale.

3.8.3 Gazométrie artérielle :

Les gaz du sang, indissociables des EFR, se dégradent progressivement et révèlent une hypoxémie aggravée à l'effort puis au repos.

L'étude réalisée à Casablanca a ainsi montré une hypoxémie dans 57% des cas [115].

Pour des raisons techniques, aucun patient inclus dans notre série n'a bénéficié d'une gazométrie.

En raison de leur caractère non invasif et d'une bonne reproductibilité, les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent être aisément répétées pour suivre l'évolution de l'atteinte respiratoire de la ScS.

Ainsi, une surveillance semestrielle des EFR est recommandée pendant les 5 premières années de la maladie jusqu'à stabilisation des fonctions pulmonaires [134].

3.8.4 Test de marche de 6 minutes et index de Borg:

Le test de marche de 6 minutes est un test simple dont l'objectif principal est d'évaluer la capacité d'effort d'un patient en mesurant la distance qu'il parcourt pendant 6 minutes [10]. Les conditions de réalisation de ce test sont standardisées afin de garantir un résultat reproductible et de permettre de suivre l'effet d'une intervention thérapeutique lors de tests successifs.

A la fin du test, sont évalués l'évolution de la saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls, la fatigue en fin de test ainsi que la dyspnée par l'échelle de Borg.

L'échelle de Borg est une échelle simple, reproductible, fondée sur des expressions verbales reliées à l'intensité de la dyspnée et associées à des valeurs chiffrées de 0 (dyspnée nulle) à 10 (maximale). Cette échelle peut être également utilisée pour coter la dyspnée au repos ou dans certaines circonstances (décubitus par exemple). Plus simplement, la dyspnée d'effort peut être évaluée par le biais d'une échelle visuelle analogique ; représentée par une ligne de 100 mm sur laquelle le patient va situer son niveau de dyspnée entre deux bornes extrêmes : « pas du tout essoufflé » et « essoufflement maximum ».

Tableau 19 : Index de Borg à réaliser à la fin du test de marche de 6 min [142]

0 = pas du tout 0,5 = très, très peu (à peine ressenti) 1 = très peu 2 = peu (faible) 3 = modéré 4 = assez important 5 = important (fort) 6 7 = très important 8 9 = 10 = très, très important (presque maximal)	Si vous n'avez pas été essoufflé du tout, vous indiquez 0 ; si l'essoufflement n'était pas très fort, choisissez un score de 0,5 à 2 ; si vous étiez assez essoufflé, choisissez 3 ; et si votre respiration était devenue très difficile, choisissez un score de 4 à 9, en fonction de la gravité de votre essoufflement. Si l'un des scores ne correspond pas exactement à l'intensité de votre essoufflement, utilisez une fraction intermédiaire ; par exemple, si vous jugez que votre essoufflement se situe entre 4 et 5, vous pouvez indiquer 4,5. Le score de 10 représente le plus grand essoufflement que vous n'ayez jamais ressenti de toute votre vie ; si vous avez été plus essoufflé que ce que vous ne l'avez jamais été, choisissez alors un score supérieur à 10 correspondant à votre impression d'essoufflement.
---	--

3.9 Lavage bronchiolo-alvéolaire :

La place du LBA reste controversée. Pour certains auteurs, le LBA serait plus sensible que la TDM et les EFR pour dépister de façon précoce une pneumopathie interstitielle [100].

La pneumopathie interstitielle est caractérisée par la présence d'une alvéolite au lavage broncho-alvéolaire. Cette alvéolite est définie par une élévation de la cellularité totale, en précisant le type de modification de la formule cellulaire [100].

Deux types d'alvéolite peuvent être retrouvés en fonction du profil cellulaire prédominant : une alvéolite à polynucléaires neutrophiles avec ou sans éosinophiles et une alvéolite lymphocytaire, pouvant parfois être associées.

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

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

Une étude récente, réalisée chez 18 patients présentant une dyspnée, a comparé la TDM et le LBA dans le diagnostic d'alvéolite et a montré que [143] :

- Le LBA ne retrouvait pas une alvéolite dans tous les segments explorés et comportait donc un risque de sous-estimation en cas de lavage d'un seul segment
- la TDM ne détectait pas tous les foyers inflammatoires et était prise à défaut sur les pneumopathies infectieuses (diagnostiquées finalement sur le LBA).

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

En définitive, la prise en charge diagnostique et le suivi évolutif des PID au cours de la ScS doivent s'appuyer sur la TDM HR et les EFR. Le LBA ne devra pas être effectué systématiquement mais plutôt en cas de doute diagnostique. Au cours de l'évolution, il sera volontiers réalisé en cas de doute entre l'évolutivité de la PID ou une complication infectieuse [111].

L'étude réalisée à Casablanca a montré une alvéolite neutrophile dans 57% des cas [115].

Du fait de son intérêt controversé, le LBA a été réalisé dans notre série chez une seule patiente ayant une PINS associée à une forme sine scleroderma, et a mis en évidence une alvéolite lymphocytaire. Cette dernière était associée à une dyspnée d'effort, un syndrome restrictif modérée et une atteinte interstitielle diffuse à la TDM HR.

3.10 Anatomie pathologique :

Peu de biopsies pulmonaires chirurgicales sont réalisées au cours des PID de la ScS, du fait de leur caractère invasif, et de l'absence de conséquences pratiques d'un diagnostic histologique précis. Histologiquement, lorsque la biopsie est réalisée, les PID de la ScS réalisent le plus souvent un aspect de PINS. Il s'agit de lésions d'un seul tenant, peu destructives, où dominent des infiltrats inflammatoires, alors que les lésions de fibrose sont peu marquées. Plus rarement, une UIP peut être observée, avec des lésions hétérogènes de stades évolutifs différents et la présence de foyers fibroblastiques jeunes. Quelquefois, un aspect de PO, voire de DAD peut être observé. Dans l'étude de Bouros et coll., qui a inclus 80 patients sclérodermiques ayant une PID

avec biopsie pulmonaire chirurgicale, il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité des lésions histologiques et l'évolutivité de la PID [144]. Ainsi, il n'y a pas de bénéfice à pratiquer des biopsies pulmonaires par vidéo-thoroscopie ou à thorax ouvert chez les patient ayant une PID de la ScS, excepté dans le cas d'une discordance entre l'évolution clinique et l'imagerie thoracique.

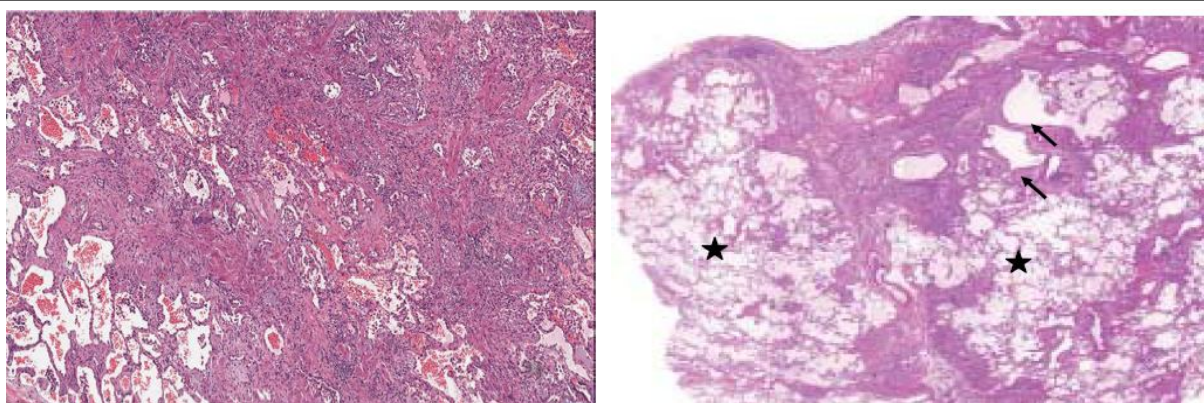


Figure 46 : Aspect histologique de la PID [111]

A gauche ; PINS : fibrose pulmonaire diffuse à disposition uniforme, les cloisons alvéolaires sont distendues par interposition d'une matrice fibro-inflammatoire de même âge.

A droite ; PIU : remaniements fibreux mutilants, responsables d'une distension en rayon de miel (flèches), alternat avec des territoires de parenchyme sain (étoiles).

Le caractère invasif et le faible bénéfice de la biopsie pulmonaire dans la PID de la ScS nous a dissuadé quant à la réalisation de cet examen.

3.11 Rôle de la dysfonction œsophagienne :

La dysfonction motrice de l'œsophage et le reflux gastro-œsophagien (RGO) qui en découle pourrait jouer un rôle dans le développement des atteintes pulmonaires par les micro-inhalations du contenu gastrique [145]. Il a été montré un lien direct entre la sévérité du RGO et la sévérité de la diminution de la DLCO.

Une étude prospective récente réalisée par Marie et coll. chez 43 patients [146] a montré une corrélation entre l'existence d'une atteinte motrice œsophagienne sévère à la manométrie avec la diminution de la DLCO initiale et l'existence de signes de pneumopathie interstitielle à la TDM lors du bilan d'inclusion initiale. De plus, une détérioration plus rapide des valeurs moyennes de la DLCO de même qu'une plus grande fréquence de PID à la TDM étaient notées après deux ans dans le groupe avec atteinte motrice sévère par rapport au groupe sans atteinte manométrique.

Une autre étude n'a pas retrouvée de lien entre RGO et anomalies aux EFR [147], cependant aucune étude d'imagerie TDM n'a été réalisée.

Le RGO pourrait peut-être contribuer au développement de la PID. Ainsi, une dysfonction œsophagienne sévère confirmée à la manométrie nécessiterait une surveillance pulmonaire plus rapprochée. Et réciproquement, la recherche puis la prise en charge d'un RGO devrait faire partie intégrante de la prise en charge d'une pneumopathie interstitielle [146]. Cependant, certains auteurs suggèrent que la recherche d'une dysfonction œsophagienne ne serait pas particulièrement utile dans la prise en charge des atteintes pulmonaires à cause de sa très grande fréquence lors de la ScS [134].

L'étude réalisée à Casablanca [115] a mis en évidence une atteinte œsophagienne associée à la PID dans 71% des cas.

Notre étude a associé l'atteinte œsophagienne à l'atteinte interstitielle dans 83% des cas (dysphagie dans 33% et anomalies à la manométrie dans 50% des cas). Ceci rejoint la littérature quand à la fréquence de cette atteinte, mais ne nous permet pas de nous prononcer vis-à-vis de son influence sur l'atteinte pulmonaire.

Tableau 20 : Fréquence des signes cliniques, fonctionnelles et morphologiques lors de l'atteinte pulmonaire interstitielle de la ScS.

	Notre étude	Données de la littérature
Pneumopathie interstitielle	87.5%	16-100%
Classification		
- PINS	100%	71%
- PIU	0%	29%
Délai d'apparition	6 ans	7 ans
Signes cliniques fonctionnels		
- Absent	33%	99%
- Dyspnée	50%	21-88%
- Toux sèche	33%	--
- Douleur thoracique	0%	16%
- Hémoptysie	16.7%	Rares
- Asthénie	33%	--
Signes cliniques physiques		
- Râles crépitants	0%	19%
- Cyanose, signes d'ICD	0%	Rares
- Hippocratisme digital	0%	Exceptionnel
Auto-anticorps		
- AAN	83%	90%
- Anti-Scl-70	67%	Fréquents
- Anti-centromère	0%	Rares
Radiographie thoracique		
- Syndrome interstitiel	83%	56%
- Atteinte pleurale	0%	8%
- Micro-calcifications	0%	40%
TDM thoracique HR		
- Verre dépoli	66%	73%
- Micronodules sous pleuraux	16%	64%
- Nodules pulmonaires	66%	18%
- Opacités linéaires	66%	55%
- Rayon de miel	0%	45%
- ADP médiastinales	16%	48%
- Atteinte pleurale	16%	--
EFR		
- Syndrome restrictif	67%	40-100%
- Syndrome obstructif	0%	12%
Dysfonction œsophagienne	83%	71%

3.12 Pronostic :

Le pronostic des pneumopathies infiltrantes diffuses est meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique [148].

Il est péjoratif en cas de pneumopathie sévère sur le plan clinique, tomodensitométrique (lésions étendues où prédomine le verre dépoli) et fonctionnel respiratoire (DLCO et/ou CVF<70%), ou devant une PID d'aggravation rapide sur les EFR successives (perte de 10% de CVF ou 15% de DLCO dans un délai d'un an) [111]. Le LBA et le type histologique ne semblent pas avoir un intérêt pronostique.

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été proposés et sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21: Facteurs de mauvais pronostic lors d'une pneumopathie interstitielle [100,97]

Terrain	- Sexe masculin - Age jeune - Ethnie noire - Tabagisme
Sclérodermie diffuse	
Phénomène de Raynaud sévère	
Autres signes cliniques	- Nécrose digitale - Myosite
Survenue lors des 5 premières années suivant le diagnostic de ScS	
Biologie	- Elévation de la VS - Ac anti-RNP - Ac anti-topoisomérase I
Degré des anomalies de la CVF et la DLCO	

Récemment un algorithme développé par Goh et al. inclut les données de la TDM-HR et des EFR permet de fournir des informations pronostiques discriminatoires (Figure 48).

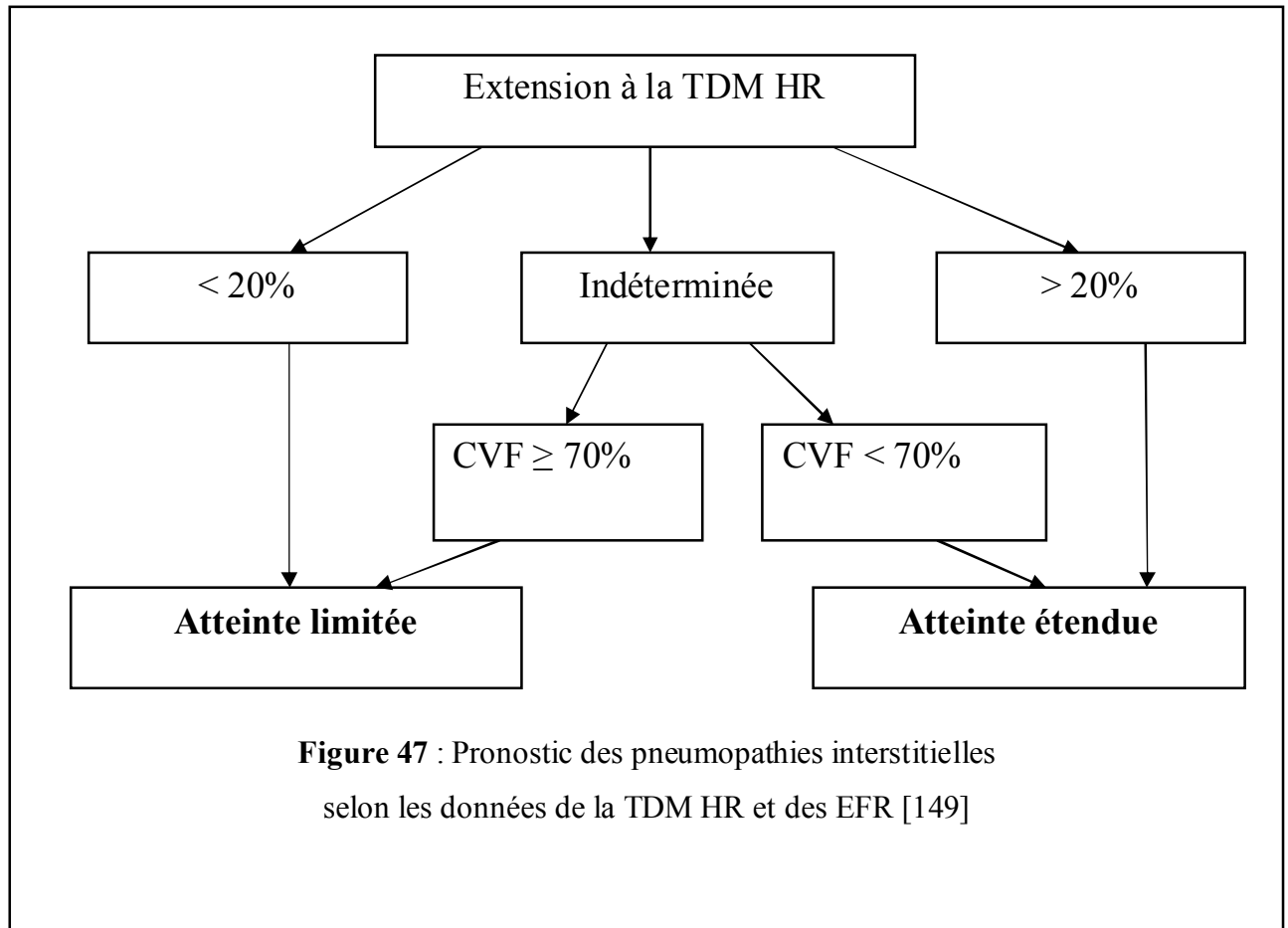


Figure 47 : Pronostic des pneumopathies interstitielles
selon les données de la TDM HR et des EFR [149]

3.13 Evolution :

L'évolution des PID est variable selon les patients. Toutes les formes sont possibles de la forme stable à la forme rapidement progressive évoluant vers le décès du patient.

Quinze pour cent des patients atteints de sclérodermie évoluent vers une forme restrictive sévère [111].

On peut classer le degré de la sévérité de l'atteinte interstitielle selon quatre niveaux [150]:

- Minime : si la CVF et la DLCO sont entre 70 et 80% ;
- Modérée : si la CVF et la DLCO sont entre 50 et 69% ;
- Sévère : si la CVF et la DLCO sont inférieures à 50% ;
- Evoluée : si l'oxygénothérapie est nécessaire.

La PID est la principale cause de mortalité des patients au cours de la ScS par insuffisance respiratoire sévère [134]. Toutefois, la survie des patients est variable. Elle est de 85 % à cinq ans, toutes formes confondues [111]. Dans les formes diffuses de la sclérodermie, la survie à neuf ans des malades ayant une pneumopathie infiltrante diffuse est de 38 % [8].

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

Enfin, il semble que les malades sclérodermiques ayant une fibrose pulmonaire soient exposés à un risque accru de développer un cancer bronchique.

3.14 Dépistage et surveillance:

Le mauvais pronostic de la PID impose sa détection précoce. Or, l'absence de certitude concernant les marqueurs précoces d'évolution vers la fibrose et la difficulté à apprécier les critères d'évolutivité ne permettent pas d'avoir actuellement une attitude bien codifiée.

Une radiographie thoracique, une TDM et des EFR-DLCO doivent être pratiquées chez tout patient lors du diagnostic d'une ScS. Le rythme de ces mêmes examens lors du suivi du patient n'est pas encore clairement établi.

En pratique, il est recommandé de réaliser une TDM-HR de façon annuelle, ainsi que des EFR semestrielles [97].

Enfin, des questionnaires standardisés comportant des items de paramètres cliniques et paracliniques pour l'évaluation de l'atteinte pulmonaire ont été proposés [97].

3.15 Traitement :

La recherche dans le cadre de la prévention de l'atteinte interstitielle devient primordiale, étant donné qu'il n'existe aucun traitement effectif de cette atteinte. La progression de la PID dans la ScS dépend de l'extension de la fibrose tissulaire secondaire à l'activation immunitaire. Par conséquent, une combinaison de médicaments anti-fibrotiques et immunosuppresseurs est employée pour lutter contre la PID. Actuellement, de nombreuses modalités thérapeutiques s'offrent à nous, toutefois, elles sont pour la plupart peu à moyennement efficaces à court terme et possèdent plusieurs effets indésirables.

3.15.1 Traitement symptomatique :

Il importe de mentionner que les traitements symptomatiques tels que l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire et le traitement du reflux gastro-œsophagien sont très importants dans la prise en charge des PID de la ScS.

3.15.2 Les agents antifibrosants :

Plusieurs traitements antifibrosants ont été évalués au cours des PID de la ScS, sans qu'aucun d'entre eux n'ait fait preuve de son efficacité dans une étude prospective randomisée contre placebo [151].

La D-pénicillamine (DP) a été recommandée depuis le début des années 1970 pour le traitement de la ScS, permettant d'obtenir une amélioration de l'atteinte cutanée. Seule une étude rétrospective a mis en évidence une amélioration de la survie chez les malades ayant une fibrose pulmonaire [152]. Cependant, l'utilisation de la DP est fortement limitée en raison de ses nombreux effets indésirables (protéinurie, signes digestifs, cytopénie, induction de maladies auto-immunes et de bronchiolites constrictives) particulièrement dommageables dans le contexte des PID [153]. De plus, une étude récente randomisée en double aveugle a mis en évidence que les doses classiquement utilisées de DP (750 à 1000 mg/j) n'étaient pas plus efficaces et entraînaient plus d'effets secondaires que les doses faibles (125 mg 1jour sur 2 pendant 2ans) [154]. Ces données remettent en cause l'éventuelle efficacité de la DP dans le traitement de la PID.

L'Interféron gamma (IFN- γ) est un puissant inhibiteur de la synthèse du collagène par les fibroblastes [155], en particulier chez les malades sclérodermiques [156]. Il a été proposé dans le traitement de la ScS et plusieurs études ouvertes ont été rapportées depuis 1989. Certaines d'entre elles rapportaient une efficacité sur le score cutané; une rapportait une amélioration du score cutané et des symptômes

œsophagiens et articulaires, tandis que dans une étude aucun effet bénéfique n'a été observé [111]. Dans la seule étude prospective randomisée disponible, seule l'atteinte cutanée était améliorée sous IFN- γ [157].

Un seul essai thérapeutique prospectif randomisé a évalué l'interféron alpha-2b (IFN- α) dans la ScS ; aucun bénéfice n'a été noté et une aggravation de l'atteinte respiratoire a été observée [158].

3.15.3 Les corticostéroïdes :

Les corticoïdes sont utilisés dans la ScS pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, mais ont également un rôle antifibrosant en diminuant la synthèse de mucopolysaccharides nécessaire à la formation du collagène [159].

Historiquement, les corticostéroïdes représentaient le traitement de choix de la PID de la ScS, par analogie à ce qui est proposé au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. Cependant, à ce jour l'efficacité de la corticothérapie n'a pas été documentée.

D'après un certain nombre d'études ayant signalé une augmentation du risque de développer une crise rénale de la sclérodermie chez les patients recevant des doses élevées de corticoïdes, il est recommandé d'utiliser des corticoïdes à faible dose (moins de 15 mg / jour) [160].

3.15.4 Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs ont été évalués à la fin des années 1980, et aucun bénéfice n'a été observé avec le 5-FU et le chlorambucil dans des essais prospectifs randomisés contre placebo [41,42].

3.15.4.1 Le cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent immunosuppresseur cytotoxique qui module la fonction des lymphocytes par alkylation et possède également une action anti-inflammatoire.

Le CYC est utilisé dans le traitement des patients atteints de ScS avec PID depuis plus de 15 ans.

Plusieurs études rétrospectives ont montré l'effet bénéfique du cyclophosphamide administré par voie orale.

La première étude avec CYC, remontant à 1993, a montré que les patients ayant une PID associée à la ScS traités par CYC et prednisone ont une amélioration significative de la CVF à 6 et 12 mois [161].

Dans une étude rétrospective portant sur 103 patients, avec un recul moyen de seize mois, les auteurs ont observé une aggravation de la fonction pulmonaire et une mortalité accrue chez les malades qui avaient une alvéolite et n'avaient pas reçu de cyclophosphamide comparativement aux malades ayant reçu ce traitement [162].

Les résultats d'un essai, le " Scleroderma Lung Study ", ont récemment été rapportés. Dans cette étude prospective multicentrique randomisée contre placebo, 158 patients ont été inclus, dont 145 ont reçu au moins six mois de traitement par cyclophosphamide per os, débuté à la dose de 1 mg/kg et augmenté ensuite progressivement jusqu'à 2 mg/kg. La différence moyenne de capacité vitale forcée ajustée à douze mois était de 2,53 % en faveur du groupe cyclophosphamide ($p < 0,03$) [163]. De plus, un effet bénéfique était trouvé pour le score de dyspnée, le score de Rodnan modifié et le score de qualité de vie HAQ (Health Assessment Questionnaire). La fréquence des effets secondaires était supérieure dans le groupe des patients ayant reçu du cyclophosphamide, sans atteindre un degré de significativité. Le bénéfice statistiquement significatif mais modeste, ne permet pas de retenir le cyclophosphamide comme traitement de référence de cette affection.

Il a également été montré que le cyclophosphamide administré par voie intraveineuse, éventuellement associé aux corticoïdes, améliore les EFR des malades ayant une pneumopathie interstitielle diffuse.

Un essai, “ Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial ” (Fast) a porté sur 45 patients qui ont été randomisés entre un bras prednisolone (20 mg/j) et six bolus mensuels de cyclophosphamide (600 mg/m²) ou un placebo. Les patients inclus dans le bras cyclophosphamide ont amélioré significativement mais modestement leur capacité vitale forcée à un an comparativement aux patients ayant reçu un placebo [163].

Une autre étude ouverte a inclus 29 patients sclérodermiques ayant une pneumopathie infiltrante diffuse rapidement évolutive dans les douze mois précédant le début du traitement par cyclophosphamide. Les malades recevaient six bolus de cyclophosphamide relayés par de l’azathioprine per os prescrite à la dose de 2 à 3 mg/kg. Les patients présentant une aggravation de 19% en moyenne de la CVF étaient stabilisés à six mois et à deux ans du début du traitement [164].

La thérapie à long terme par CYC oral peut entraîner une toxicité importante, à la suite d’une dose cumulative élevée de CYC. Ainsi, le risque de myélosuppression, de stérilité, et d’infection peut être diminué en utilisant le CYC IV. Davas et al. ont essayé d’analyser l’intérêt des 2 présentations du CYC. Ainsi sur les 16 patients atteints de sclérodermie avec PID, huit ont reçu des bolus mensuels de CYC (750 mg/m²) pendant 12 mois, et huit ont reçu du CYC par voie orale (2 à 2.5 mg / kg par jour) au cours de la même période. Dans les deux groupes, il y avait des preuves d’une efficacité du CYC à la TDM-HR. Toutefois, en raison de la différence des lésions entre les deux groupes ; cette étude n’a pas réussi à montrer l’avantage de l’une ou l’autre présentation galénique [165].

Même si la PID représente la principale cause de mortalité chez les patients sclérodermiques, une étude recommande que le traitement immunosuppresseur ne doit être instauré qu'après évaluation du risque de progression de la fibrose. Ainsi seuls les patients ayant un risque d'évolution de la fibrose pulmonaire vont bénéficier du traitement immunosuppresseur [164].

3.15.4.2 Mycophénolate mofétil :

Le Mycophenolate mofétil (Cellcept®) est un autre immunosuppresseur prescrit chez les patients atteints de ScS. Une amélioration modeste de la fonction respiratoire a été rapportée chez les patients ayant une PID sur ScS traités par MMF dans une étude rétrospective [166] et dans une autre étude incluant 13 patients [167].

3.15.4.3 Azathioprine :

Dans une étude randomisée à l'aveugle évaluant la distinction entre le cyclophosphamide par voie orale et l'azathioprine dans le traitement de la PID de la ScS, il a été constaté une aggravation de la fonction pulmonaire chez tous les patients traités par azathioprine alors que les patients traités par cyclophosphamide ont gardé une fonction pulmonaire stable [168].

L'azathioprine (Imurel®) pourrait, tout de même, être proposé en relais des bolus de CYC dans le traitement des atteintes interstitielles pulmonaires [147].

3.15.5 Chimiothérapie à forte dose et autogreffe de cellules souches périphériques :

L'intensification thérapeutique avec chimiothérapie à forte dose et autogreffe de cellules souches périphériques est, depuis quelques années, proposée dans le traitement des maladies auto-immunes réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles.

Dans une mise à jour, Tyndall a rapporté 55 malades traités par autogreffe de cellules souches périphériques avec un recul moyen de douze mois. La mortalité liée à la procédure était de 17 %. Soixante-dix pour cent des malades avaient une amélioration de 25 % de leur score cutané et une atteinte interstitielle pulmonaire stabilisée [169].

3.15.6 La transplantation pulmonaire

Chez les patients dont la maladie progresse malgré le traitement par CYC, la transplantation mono-pulmonaire, peut être envisagée en l'absence d'une autre atteinte viscérale et d'ulcères digitaux.

Schachna et collaborateurs ont comparé les résultats obtenus chez 29 patients sclérodermiques ayant une PID ou une HTAP en phase terminale, 70 patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et 38 patients atteints d'HTAP ayant subi une transplantation pulmonaire. Pendant les deux années de suivi, 11 patients atteints de sclérodermie (38 %), 23 avec FPI (33 %), et 14 avec HTAPi (37 %) sont décédés. La survie cumulée à 2 ans était comparable (64 %) dans les trois groupes [170].

3.15.7 Perspectives thérapeutiques

Il existe un besoin pressant en recherche de nouveaux traitements de la PID associée à la sclérodermie. Un certain nombre de médicaments semble exercer des effets bénéfiques chez les patients atteints de PID de la ScS comme la Bucillamin. Des anticorps monoclonaux anti-TGF β n'ont pas réussi à montrer un effet bénéfique dans une étude prospective [171]. Cependant, d'autres auto-Ac anti-TGF β sont actuellement en cours d'élaboration. Des Anticorps monoclonaux anti-*connective tissue growth factor* pourraient être prometteurs dans la sclérodermie. Le bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline-1 a été testé dans un essai prospectif randomisé (BUILD 2) dans la PID de la ScS et n'a pas démontré d'effet bénéfique.

Pirfenidone [172] et N -acétyl cystéine [173] ont montré un effet bénéfique chez les patients avec FPI et devraient être évaluées dans la PID associée à la ScS. Enfin, l'inhibiteurs de la tyrosine kinase imatinib [174], l'anti-CD20 rituximab [175,176] et l'anti-CD25 basiliximab [177], sont prometteurs et sont évalués dans un certain nombre d'études en cours.

Tableau 22 : Thérapeutiques actuelles de la pneumopathie interstitielle au cours de la sclérodermie systémique.

Traitement symptomatique	- Oxygénothérapie - Réhabilitation respiratoire - Traitement du RGO
Traitement anti-fibrosants	
Corticostéroïdes	
Immunosuppresseurs	- Cyclophosphamide (Endoxan) - Mycophénolate mofétil (Cellcept) - Azathioprine (Imurel)
Chimiothérapie à forte dose et autogreffe de cellules souches périphériques	
Transplantation pulmonaire	
Perspectives thérapeutiques	- Bucillamin - Pirfenidone - N-acétyl cystéine - Biothérapie...

Dans le cadre de l'étude réalisée à Casablanca [115], tous les patients ont été mis sous corticothérapie à la dose de 0.5mg/kg/j associée au CYC IV dans 43% des cas (ceux-ci présentaient une atteinte interstitielle sévère). L'évolution a été marquée par une amélioration clinique avec stabilisation des paramètres radiologiques et fonctionnels dans 57% des cas.

Dans notre étude, le traitement de l'atteinte interstitielle s'est fait selon trois modalités. Un tiers des patients a reçu un traitement par corticothérapie orale mais a été perdu de vue. Un autre tiers a reçu un traitement par CYC IV avec relais par Azathioprine et l'évolution s'est faite vers une amélioration clinique et radiologique. Le dernier tiers a reçu une association Prednisone-CYC IV avec relais par Azathioprine ; l'évolution a été marquée par une amélioration clinique et radiologique avec une baisse progressive de la CVF. Un cas de ce dernier groupe présentait une aggravation radiologique après trois ans. Notre travail met en évidence l'absence de consensus vis-à-vis du traitement de la PID de la ScS et l'absence de traitement à efficacité incontestable dans cette pathologie. Il met également l'accent sur la nécessité de l'élaboration d'autres thérapeutiques de cette atteinte fréquente et grave de la ScS.

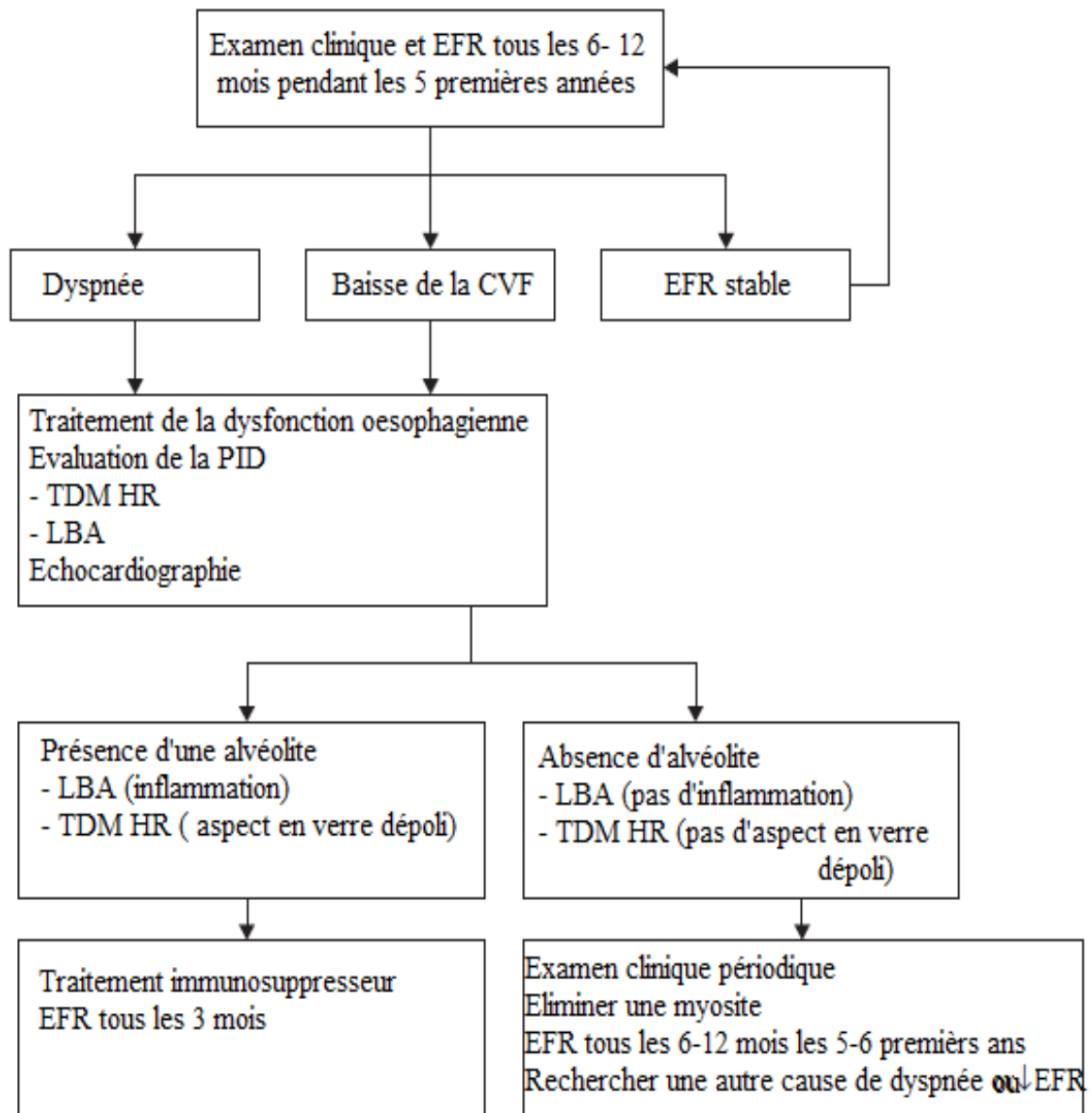


Figure 48 : Algorithme de gestion de l'atteinte interstitielle pulmonaire au cours de la ScS [178]

4. L'hypertension artérielle pulmonaire :

4.1 Définition :

L'hypertension artérielle pulmonaire est le volant vasculaire de l'atteinte pulmonaire de la sclérodermie. L'HTAP est définie par l'OMS par l'existence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP) supérieure à 25mmHg au repos ou à 30mmHg à l'effort [179].

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

4.2 Classification révisée de L'HTAP (Dana Point 2008):

La classification actuelle de l'hypertension artérielle pulmonaire a été proposée lors du 4^e symposium mondial sur l'HTAP qui s'est tenu à Dana Point en 2008 [180]. Elle est issue des classifications précédentes, dont celle de Venise de 2003 qui avait cherché à classer les différentes hypertensions pulmonaires en les regroupant selon les similitudes en termes d'atteintes physiopathologiques, d'aspects histologiques, de présentations cliniques et de prise en charge thérapeutique.

On distingue 5 grands groupes d'hypertensions pulmonaires : [180]

- Un 1er groupe est l'HTAP proprement dite, caractérisée par une maladie vasculaire des petites artères pulmonaires (de 500 microns de diamètre). C'est une maladie de la prolifération de ces petits vaisseaux. L'HTAP peut être idiopathique, transmissible ou associée à certaines pathologies dont les connectivites, l'infection par le VIH, l'hypertension portale, les cardiopathies congénitales ou la prise de certains médicaments comme les anorexigènes.

- Il a été ajouté un groupe 1' dédié à la maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou l'hémangiomatose capillaire pulmonaire. Ces pathologies ont été séparées du groupe 1 car les phénotypes sont très différents des autres HTAP avec toutefois des similitudes.
- Un 2e groupe des cardiopathies gauches représente les hypertensions pulmonaires de type post-capillaire.
- Le 3e groupe est celui des hypertensions pulmonaires dues à une maladie respiratoire et/ou à l'hypoxémie chronique.
- Le 4e groupe est formé par les hypertensions pulmonaires post-emboliques avec embolies de thrombi chroniques qui s'organisent et qui obstruent les artères pulmonaires (il y a aussi un remodelage hors des zones thrombosées). Seules les formes proximales sont potentiellement curables par thromboendartériectomie.
- Le 5e groupe est celui des hypertensions pulmonaires dont le mécanisme n'est pas clair ou multifactoriel.

Tableau 23 : Classification de l'HTAP d'après les conclusions du congrès mondial de Dana Point en 2008 [180]

1. HTAP	Idiopathique	
	Héréditaire	- Associée à une mutation BMPR2 - Associée à une mutation ALK1, endogène (avec ou sans maladie de Rendu-Osler) - Inconnue
	Induite par des drogues ou des médicaments	
	Associée à	- Connectivite : Sclérodémie - Infection par le VIH - Hypertension portale - Cardiopathie congénitale - Schistosomiase - Anémie hémolytique chronique (thalassémie, drépanocytose)
	Persistante du nouveau-né	
1'. Maladie veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire		
2. Hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche		- Dysfonction systolique - Dysfonction diastolique - Valvulopathie
3. Hypertension pulmonaire due à une pathologie pulmonaire ou une hypoxémie		- Bronchopneumopathie chronique obstructive - Pneumopathie interstitielle - Autres pathologies pulmonaires restrictives ou obstructives - Pathologie du sommeil - Hypoventilation alvéolaire - Exposition chronique à l'altitude - Anomalies du développement
Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique		
Hypertension pulmonaire d'origine non déterminée et/ou multifactorielle		- Pathologie hématologique (splénectomie ...) - Pathologies systémiques (sarcoïdose ...) - Pathologie du métabolisme : maladie de stockage du glycogène... - Autres : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique dialysée

L'intérêt de cette classification est que, pour chaque type nosologique, il existe une prise en charge totalement spécifique.

Au cours de la ScS ; l'HTAP est le plus souvent isolée pré-capillaire, mais elle peut également être post-capillaire principalement liée à une dysfonction diastolique du ventricule gauche. Chez certains patients sclérodermiques, l'HTAP et l'HTP post-capillaire sur dysfonction diastolique sont associées. Une telle association doit être suspectée devant une HTP post-capillaire au cathétérisme cardiaque associée à un gradient transpulmonaire > 12 mmHg.

Une fibrose pulmonaire est une autre cause d'HTP dans la ScS. La distinction HTAP et HTP sur fibrose pulmonaire est parfois difficile, particulièrement chez les patients ayant une CVF entre 60 et 70% de la valeur prédite.

En cas d'HTAP associée à la ScS, une maladie veino-occlusive pulmonaire associée doit toujours être recherchée. En effet, dans ce cadre, la réponse au traitement vasodilatateur est modeste et l'introduction de ce type de traitement peut être à l'origine de la survenue d'un œdème pulmonaire [181].

4.3 Physiopathologie :

Sur le plan histologique, les anomalies observées dans le cas des HTAP liées à la ScS sont voisines de celles observées au cours des HTAP idiopathiques.

L'HTAP est caractérisée par une prolifération et une dysfonction des cellules endothéliales au niveau des artérioles pulmonaires. De surcroît, les cellules endothéliales produisent des substances vasoconstrictrices en excès, comme l'endothéline-1, alors qu'elles ont un défaut de production de substances vasodilatatrices, comme le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline. Les cellules musculaires lisses vasculaires prolifèrent et se contractent anormalement. Ce

remodelage vasculaire fait intervenir différents facteurs de croissance, dont le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), le *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) ou le *Transforming Growth Factor beta* (TGF β). Cela conduit à une hypertrophie de la média et à un épaississement de l'intima, avec rétrécissement progressif de la lumière des artères pulmonaires. Les poumons des patients atteints d'HTAP subissent également un important stress oxydatif [182].

Des particularités anatomopathologiques ont toutefois été mises en évidence dans l'HTAP associée à la ScS, avec en particulier des lésions obstructives veineuses et un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire. Cet infiltrat, composé de cellules mononuclées, fait suspecter le rôle de ces cellules dans le développement de l'HTAP par l'intermédiaire de cytokines (IL-1 et -6) ou de chémokines (fractalkine, MCP-1).

Un mécanisme auto-immun est probablement impliqué dans la survenue d'une HTAP. Ainsi, les anticorps anti-cellules endothéliales sont associés à une fréquence plus élevée d'HTAP au cours de la sclérodermie. Ces anticorps peuvent activer les cellules endothéliales, induire l'expression de molécules d'adhérence et entraîner une apoptose, chose qui pourrait leur conférer un rôle dans le déclenchement de la sclérodermie. Un défaut dans le compartiment CD4, en particulier dans le compartiment des lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+, pourrait conduire à une activation pathologique des lymphocytes B auto-réactifs et à la production d'auto-anticorps [183].

L'atteinte microvasculaire pulmonaire ne se limite en réalité pas aux artérioles mais s'étend volontiers vers le capillaire et la veinule aboutissant parfois à de véritables maladies veino-occlusives [184].

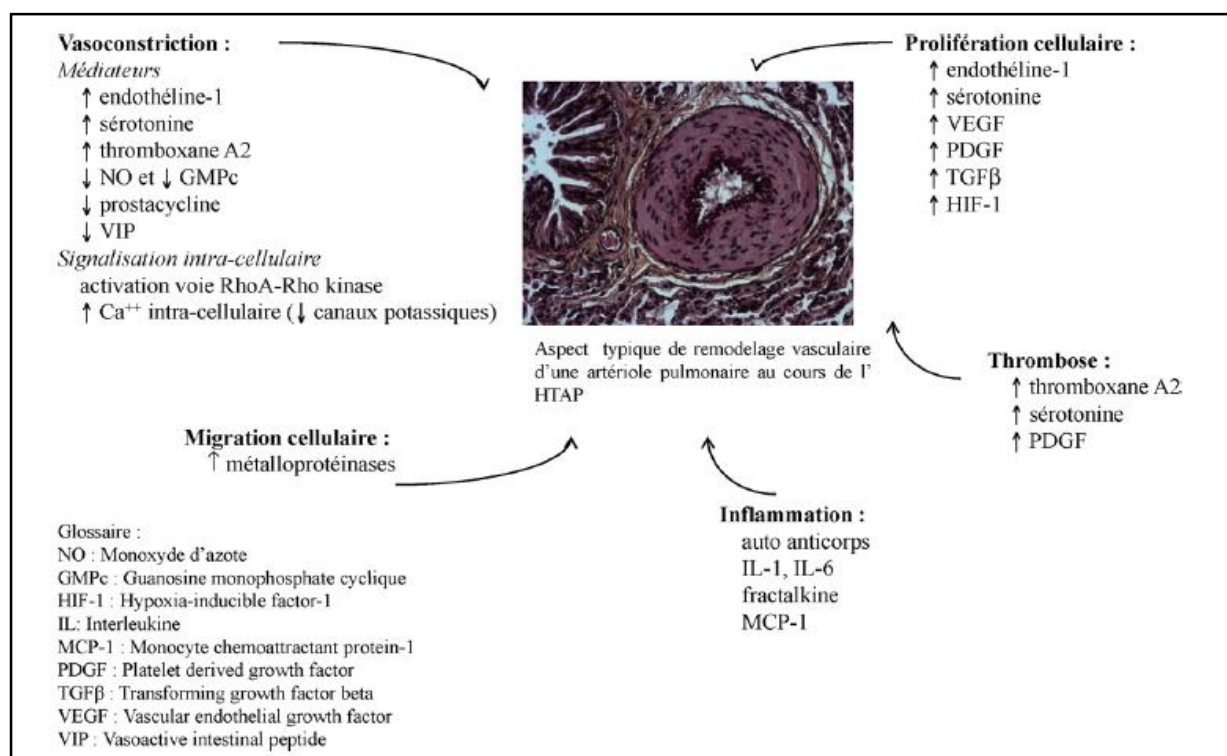


Figure 49 : Principaux médiateurs potentiellement impliqués dans la pathogénie de l'HTAP de la ScS [185]

Tableau 24 : Mécanismes impliqués dans la genèse de l'HTAP au cours de la ScS

HTAP isolée pré-capillaire +++	- Remodelage de la paroi vasculaire - Vasoconstriction artérielle - Microthrombose du lit vasculaire
HTAP post-capillaire	Dysfonction diastolique
HTAP pré-capillaire associée à une HTP post-capillaire	
HTAP secondaire à la PID	
Maladie veino-occlusive	

4.4 Epidémiologie :

La ScS représente environ 11 % de l'ensemble des causes d'HTAP dans l'observatoire français des HTAP [186].

Les patients atteints de ScS sont à haut risque d'HTAP. Si les données de prévalence peuvent varier dans la littérature, en se basant sur le cathétérisme cardiaque droit pour confirmer le diagnostic, la prévalence réelle de l'HTAP au cours de la ScS est de l'ordre de 8 à 12 % selon une étude réalisée par Eric Hachulla et coll. en 2005 sur la population française [187].

Jusqu'ici l'HTAP était considérée comme une complication tardive des formes limitées de ScS. Il a été récemment montré que dans 55% des cas l'HTAP survenait dans les 5 années qui suivent le 1^{er} symptôme hors phénomène de Raynaud [188].

Les formes diffuses de ScS représentent environ un quart des patients sclérodermiques atteints d'HTAP, ce qui correspond à la répartition habituelle observée en France entre les formes diffuses et les formes limitées de la maladie [187,188].

Au sein des différents sous-groupes de ScS (limités et diffus), la prévalence et l'incidence de l'HTAP ne sont pas significativement différentes. Ainsi, l'HTAP survient aussi bien chez les patients ayant une forme limitée que diffuse et autant tardivement que précocement au cours de l'histoire naturelle de la ScS.

Au cours de notre étude, la prévalence de l'HTAP est de l'ordre de 8% (1/14) sur la base des données écho-cardiographiques, rejoignant la prévalence retrouvée dans la littérature. Celle-ci a été retrouvée dans une forme diffuse de ScS après 42 ans d'évolution de la maladie.

4.5 Signes cliniques :

Sur le plan clinique, la fatigue peut être un signe précoce mais non spécifique.

La dyspnée à l'effort est le symptôme majeur, mais malgré la vigilance et les recommandations de dépistage, le retard diagnostique reste important, puisque environ 75 à 85 % des patients sont en classe fonctionnelle NYHA III ou IV au moment du diagnostic [189] (Tableau 25).

Les autres signes cliniques sont plus des signes de gravité, et sont représentées par :

- Des douleurs thoraciques angineuses, rétro-sternales survenant à l'effort par ischémie ventriculaire droite ;
- Des lipothymies et des syncopes ;
- Des hémoptysies ;
- Une dysphonie via la compression du nerf récurrent par l'artère pulmonaire dilatée (syndrome d'Ortner).

L'auscultation pulmonaire peut révéler un souffle systolique d'insuffisance tricuspidiennne fonctionnelle, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire ou un éclat du B2 au foyer pulmonaire. Les signes d'insuffisance cardiaque droite (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatalgie d'effort, œdèmes des membres inférieurs, ascite voire anasarque) doivent être recherchés minutieusement. Ils sont un indice de sévérité.

Au final, toute dyspnée chez un patient atteint d'une sclérodermie doit faire évoquer la possibilité d'une HTAP (Annexe 3). Cependant, la latence de l'HTAP et la mauvaise spécificité des signes cliniques rendent son diagnostic difficile et souvent tardif.

Tableau 25 : Classification internationale fonctionnelle de l'HTAP émise par l'OMS et la New York Heart Association (NYHA) en 1998 [190].

Stade I	Hypertension pulmonaire sans perturbation de l'activité physique.
Stade II	Hypertension pulmonaire avec limitation modérée de l'activité physique. Absence de signe au repos. Dyspnée, fatigue, douleur thoracique ou lipothymie surviennent lors d'efforts physiques.
Stade III	Hypertension pulmonaire avec limitation marquée de l'activité physique. Absence de signe au repos. Dyspnée, fatigue, douleur thoracique ou lipothymie surviennent lors d'efforts physiques peu intenses.
Stade IV	Hypertension pulmonaire avec incapacité totale à toute activité sans symptôme. Présence de signes d'insuffisance cardiaque droite. Dyspnée et/ou fatigue peuvent être présents au repos. Les symptômes sont majorés au moindre effort.

La symptomatologie clinique de notre malade était représentée par une dyspnée stade III, témoignant de la fréquence du retard diagnostique rapporté par la littérature. Cette dyspnée était associée, à l'examen pulmonaire, à des râles crépitants basithoraciques et à une diminution des ampliatiions thoraciques. L'examen cardiaque était normal.

4.6 Signes biologiques :

Il n'existe aucun marqueur sensible ou spécifique de l'HTAP isolée. Les anticorps anticentromères et anti-Scl 70 ne sont pas prédictifs de la présence d'une HTAP. Certaines études ont décrit une corrélation positive entre la présence d'HTAP et l'élévation des anticorps anti-cellules endothéliales ou des anticorps anticardioplipines [98, 191]. Un sous-groupe de patients présentant des anticorps anti-U3-RNP développe tardivement une HTAP en l'absence d'une fibrose sévère.

En outre, le dosage plasmatique de l'endothéline-1 est plus élevé en cas d'HTAP mais ne permet pas un dépistage biologique.

L'intérêt du dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou du pro-BNP pour le dépistage des patients sclérodermiques reste à déterminer, mais son dosage répété pourrait, en cas d'élévation, sélectionner une population à risque [192]. En effet, observer chez un patient sclérodermique une élévation du NT-proBNP multiplie par près de 10 le risque de découverte ultérieure d'une HTAP. L'intégration de ce paramètre dans un algorithme de dépistage doit être évaluée.

Pour des raisons techniques, notre malade n'a pas bénéficié d'un bilan immunologique.

4.7 Electrocardiogramme (ECG) :

L'ECG a une faible sensibilité dans la détection de l'HTAP [193]. Il ne montre que des signes tardifs d'hypertrophie ventriculaire droite : rotation à droite de l'axe du cœur (aspect S1Q3) avec hypertrophie auriculaire et/ou ventriculaire droite et bloc de branche droit.

L'ECG de notre malade a mis en évidence une hypertrophie auriculaire, témoignant d'un retentissement cardiaque de l'HTAP.

4.8 Imagerie thoracique :

La radiographie thoracique et la TDM thoracique, comme l'ECG, sont peu sensibles. La radiographie est anormale dans 75 p. 100 des cas lors du diagnostic [98]. Elle peut montrer classiquement une dilatation des artères pulmonaires, une raréfaction vasculaire périphérique, une saillie de l'arc moyen gauche et une hypertrophie du ventricule droit puis de l'oreillette droite. La TDM élimine une pneumopathie interstitielle et peut montrer des signes indirects d'HTAP mais ne confirme en rien le diagnostic.

Notre cas clinique confirme également le faible intérêt de la radiographie et de la TDM thoracique pour le diagnostic de l'HTAP. Les deux examens d'imagerie ont mis en évidence une cardiomégalie modérée avec dilatation des artères pulmonaires. Toutefois, leur réalisation est indispensable pour rechercher une PID associée.

4.9 Echo-doppler cardiaque :

C'est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP [182].

Il permet d'obtenir une estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) par la mesure de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspidiennne (VIT). L'échographie cardiaque permet également d'étudier la morphologie et la fonction diastolique et systolique des ventricules, ce qui est utile au suivi et peut permettre d'anticiper le caractère post-capillaire de l'HTAP. La présence d'un épanchement péricardique constitue un critère de gravité.

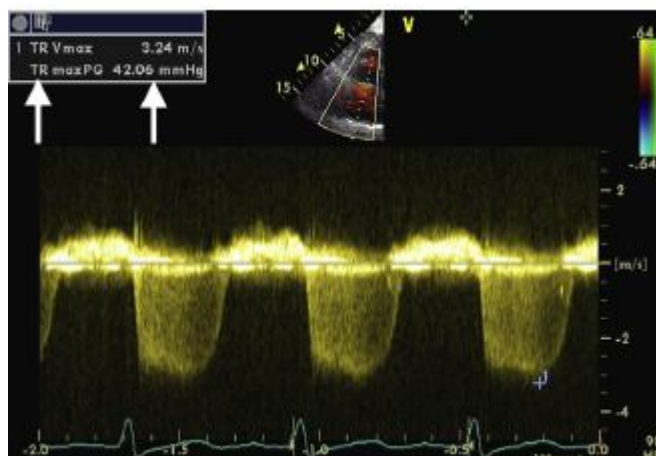


Figure 50 : Echo-doppler cardiaque durant une insuffisance tricuspide mesurant le gradient de pression entre l'oreillette et le ventricule droit (flèche). Chez ce patient souffrant d'HTAP, la VIT est de 3.24m/s correspondant à une PAPs de 42mmHg [194]

Selon les dernières recommandations internationales, une écho-Doppler cardiaque doit être réalisée systématiquement et de façon annuelle chez tout patient atteint de ScS, même en l'absence de symptômes évocateurs d'HTAP [195]. Cet examen doit être pratiqué dans de bonnes conditions de repos pour le patient et par un échographiste entraîné.

Dans notre étude, l'écho-doppler cardiaque a montré une VIT de 3,7m/s correspondant à une PAPs de 60 mmHg évoquant le diagnostic de l'HTAP. Ceci met l'accent sur l'intérêt de cet examen dans la recherche de l'HTAP au cours de la ScS comme décrit dans la littérature.

4.10 Les explorations fonctionnelles respiratoires :

4.10.1 Spirométrie et mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone DLCO :

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent être aussi un outil de dépistage de l'HTAP. Les patients ayant une diminution isolée de la DLCO < 60%, sans réduction significative des volumes pulmonaires (CVF>75%), sont suspects d'HTAP ou à risque de développer à plus ou moins court terme une HTAP [196].

De même, en cas de fibrose avec diminution modérée de la CVF, un rapport CVF/DLCO>1.8 doit faire craindre une HTAP et faire réaliser une échographie cardiaque [196].

La chute de la DLCO peut précéder de plusieurs années (4,5 en moyenne) le développement de l'HTAP [196]. Il existe également une relation linéaire entre les valeurs de la DLCO et celles de la PAP chez les patients avec une HTAP [197].

La spirométrie couplée à la DLCO permet également de rechercher une pneumopathie interstitielle, qui peut parfois expliquer une augmentation modérée des pressions artérielles pulmonaires. Cependant, dans certains cas une HTAP disproportionnée peut accompagner la PID de la sclérodermie.

4.10.2 Test de marche de 6 minutes TD6M:

Le test de marche de 6 minutes évalue le retentissement et la gravité de l'HTAP. Communément utilisé dans les grandes études cliniques thérapeutiques, la distance de marche est également un marqueur d'efficacité des traitements et un marqueur prédictif de la survie [193].

Dans notre étude, le cas clinique atteint d'une HTAP associé à la ScS présentait une CVF légèrement diminuée à 74% ; par contre la DLCO n'a pas pu être réalisée pour des raisons techniques.

4.11 Cathétérisme cardiaque droit :

Le cathétérisme cardiaque droit reste l'examen de référence pour affirmer le diagnostic d'HTAP, en mesurant précisément la pression artérielle pulmonaire moyenne. Il permet également de préciser le mécanisme pré- ou post-capillaire de l'hypertension pulmonaire qui peut échapper à l'échographie cardiaque. La dysfonction diastolique du ventricule gauche est, en effet, fréquente au cours de la ScS, touchant près de 20 % des patients [198].

D'ailleurs, Hachulla et al recommande de réaliser systématiquement au cours du cathétérisme cardiaque droit soit un test à l'effort, soit un test de charge hydrique dans les cas où la PAPm est retrouvée modérément élevée (entre 25 à 30 mmHg) pour démasquer toute composante post-capillaire [199].

Le cathétérisme cardiaque droit donne également des éléments pronostiques majeurs, notamment l'index cardiaque, la pression dans l'oreillette droite, la saturation en oxygène du sang veineux mêlé et permet le calcul des résistances vasculaires pulmonaires (PAPm/Index cardiaque).

Le cathétérisme cardiaque permet aussi de faire un test pharmacologique à l'aide d'un vasodilatateur inhalé, le plus souvent le NO. On considère aujourd'hui qu'un patient est répondeur lorsque la PAPm baisse de plus de 10 mmHg pour atteindre une valeur $\leq$ à 40 mmHg sans diminution de l'index cardiaque. Seuls les vrais répondeurs au NO peuvent tirer profit d'un traitement par inhibiteur calcique à forte dose. Les vrais répondeurs au NO, selon les nouveaux critères, sont très rares au cours de la ScS (de l'ordre de 1%) [200].

Le cathétérisme cardiaque droit est un examen invasif, mais la sécurité de la procédure effectuée dans des centres de référence a été démontrée [201].

Après que le diagnostic d'HTAP soit fait et que le cathétérisme cardiaque droit confirme la nature pré-capillaire de l'HTAP, il ne faut pas méconnaître des facteurs aggravants ou surajoutés. Ces facteurs sont représentés par l'atteinte parenchymateuse (avoir une TDM thoracique récente), la maladie thrombo-embolique (contrôler la scintigraphie de ventilation-perfusion), la prise antérieure d'anorexigène, la séropositivité VIH et l'élévation de la TSH (thyroestimuline). En effet, certaines HTAP associées à la sclérodermie systémique sont multifactorielles [186].

Notre formation ne disposant pas du cathétérisme cardiaque droit ; il n'a pas été réalisé à notre malade. Le diagnostic de l'HTAP a donc été retenu essentiellement sur les critères écho-cardiographiques, avec réalisation d'une TDM-HR pour éliminer une fibrose pulmonaire associée. En outre, le patient a un taux de TSH normal, une sérologie VIH négative et ne rapporte pas de prise d'anorexigène.

4.12 Anatomie pathologique :

Des études autopsiques ont trouvé des anomalies vasculaires pulmonaires chez près de 50% des patients atteints de sclérodémie, impliquant principalement les artères de moyen et petit calibre.

Les principales anomalies sont une fibrose de l'intima, une hyperplasie de la média et une fibrose de l'adventice affectant les artérioles pulmonaires (Fig. 51). Cette fibrose intimale conduit à des lésions oblitérantes concentriques dans les vaisseaux pulmonaires responsables d'une occlusion luminale. La fibrose de l'intima est également visible au niveau des veines et veinules, et est parfois associée à une maladie pulmonaire veino-occlusive (MVO) [97].

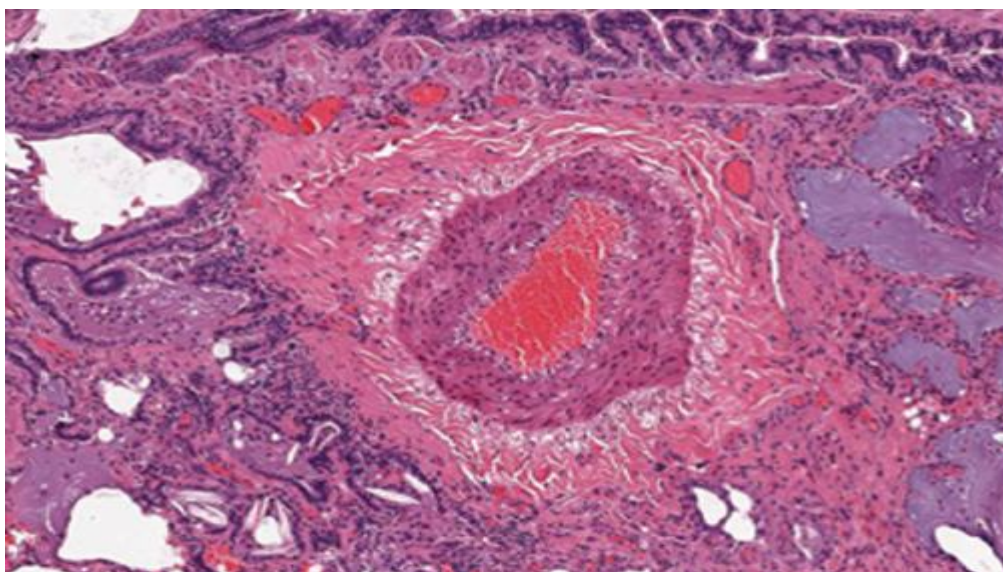


Figure 51 : Artériole pulmonaire d'un patient présentant une HTAP au cours de la ScS montrant une hypertrophie de la média [97].

Tableau 26 : Données cliniques, morphologiques et fonctionnelles au cours de l'HTAP de la ScS

Nom en lettres	Notre cas	Données de la littérature
Fréquence	8%	8-12%
Signes cliniques fonctionnels	Présente (stade III)	75-85% des cas
- Dyspnée	Absente	Rare
- Douleur thoracique	Absents	Rares
- Lipothymie et syncope	Absente	Rare
- Hémoptysie	Absente	Rare
- Dysphonie	Présents	--
Signes cliniques physiques	Absent	Au stade tardif
- Râles crépitants	Absents	Au stade tardif
- Souffle d'IT	Non	Au stade tardif
- Signes d'ICD	HAD	Au stade tardif
Electrocardiographie	Absent	Au stade tardif
- Axe cardiaque droit	Présente	75% des cas
- HAD / HVD	Présente	75% des cas
- BBD	Absente	--
Anomalies radiologiques	3.7m/s	> 2.5m/s
- Dilatation de l'AP	60mmHg	> 25mmHg
- Cardiomégalie	Non réalisé	>25 mmHg
- PID		Pré ou post-capillaire
Echo-doppler cardiaque		1% de répondeurs
- VIT		
- PAPs		
Cathétérisme cardiaque		
- PAP		
- Mécanisme de l'HTAP		
- Test de vasoréactivité		

4.13 Evolution et pronostic :

L'apparition d'une HTAP constitue un tournant évolutif au cours de la ScS. Il s'agit de la deuxième cause la plus fréquente de décès derrière la PID, causant près de 30% de tous les décès [55].

La survie moyenne après diagnostic de l'HTAP est de 49-56% à 3 ans et s'effondre à 7% à 5 ans [202].

De plus, l'HTAP au cours de la ScS est plus sévère par rapport aux autres formes d'HTAP, puisque la mortalité est 2 à 3 fois plus élevée [203].

Par contre, un diagnostic précoce s'accompagne d'une meilleure survie. Lorsque le diagnostic d'HTAP est fait à un stade précoce avec des pressions pulmonaires moyennes ou peu élevées ($<32\text{mmHg}$), la survie à 3 ans est de l'ordre de 75% [202].

Les auteurs ont identifié plusieurs facteurs qui augmentent la mortalité chez ces patients ; tels qu'une PAP initiale élevée et une augmentation rapide des pressions, ainsi que les marqueurs d'une insuffisance cardiaque droite (une pression élevée de l'oreillette droite), une augmentation de la PAPm rapidement évolutive et un index cardiaque faible. De plus, les patients ayant une HTAP sur un syndrome de CREST ont un taux de survie cumulatif à 2 ans de 40%. Les patients plus âgés et ceux avec une ScS limitée sont plus susceptibles d'évoluer vers une HTAP sévère. Chez les patients sous traitement, une maladie veino-occlusive non diagnostiquée peut contribuer à une résistance au traitement [97].

En outre, plusieurs facteurs sont associés à un risque accru de développer une HTAP au cours de la ScS : le sexe féminin, une durée d'évolution de la maladie supérieure à 10 ans, un début tardif de la ScS, un phénomène de Raynaud sévère, des ulcérations digitales, des télangiectasies multiples, une réduction de la densité capillaire à la capillaroscopie et une diminution isolée du coefficient de transfert du monoxyde de carbone [204].

Tableau 27 : Critères pronostiques de l'hypertension artérielle pulmonaire [205]

Critères	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Insuffisance cardiaque droite	Non	Oui
Progression des symptômes	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Oui
Classe NYHA	I, II	IV
Test de marche de 6 minutes	Distance > 500m	Distance < 300m
Epreuve d'effort	Pic de VO ₂ > 15ml/min/kg	Pic de VO ₂ < 12ml/min/kg
BNP/NT-proBNP	Normal ou presque	Très élevé et en hausse
Echocardiographie	Pas de péricardite	Péricardite
Données hémodynamiques	POD<8 mmHg et IC≥2.5l/min/m ²	POD<15 mmHg et IC≥2.0l/min/m ²

4.14 Dépistage de l'HTAP au cours de la ScS :

L'organisation mondiale de la santé recommande la réalisation d'un dépistage de l'HTAP au cours de la ScS pour plusieurs raisons : la prévalence élevée de l'HTAP, sa morbi-mortalité importante, l'amélioration du pronostic lorsque le diagnostic est précoce et le manque d'efficacité des traitements disponibles [206].

Les signes cliniques fonctionnels (dyspnée et douleur thoracique), les signes physiques d'insuffisance cardiaque droite, les anomalies de la fonction respiratoire (baisse de la DLCO, CVF/DLCO>1.4%) et les anomalies radiologiques (élévation du diamètre de l'artère pulmonaire) devraient inciter à un dépistage plus fréquent et précoce.

VACHIERY et COGHLAN [206] ont conçu en 2009 un algorithme qui recommande la réalisation d'une échocardiographie annuelle chez tous les patients et l'utilisation de biomarqueurs si les résultats de l'échocardiographie ne sont pas concluants.

HACHULLA et al . [199] ont mis en place au cours de la cohorte française I-SSc, un algorithme de dépistage reposant sur la dyspnée et la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspidiennne (Figure 52).

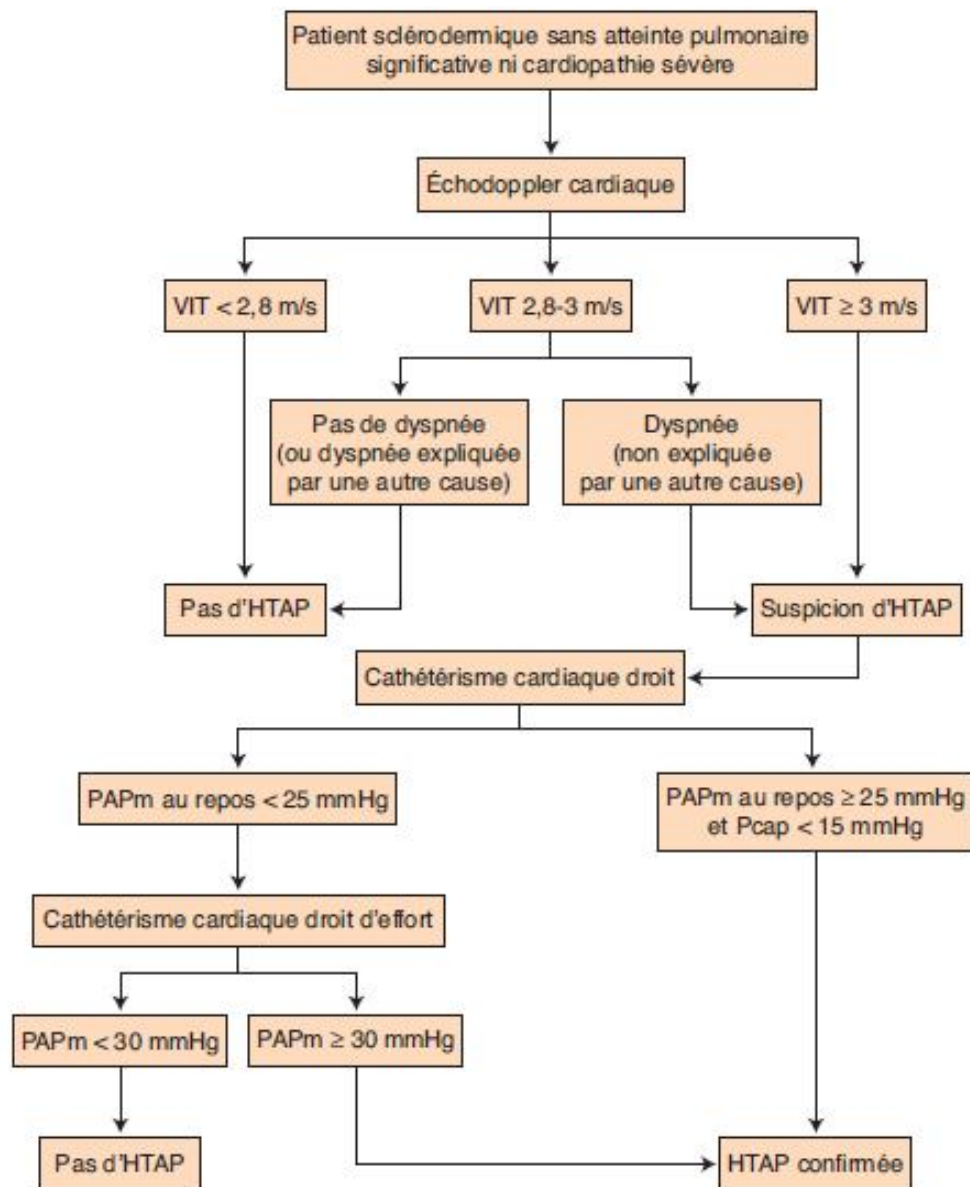


Figure 52 : Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la ScS selon Hachulla et al (2009) [199].

SWEISS et al . [207] ont imaginé un algorithme de diagnostic qui inclut une évaluation des autres causes d'HTAP (pour rechercher les groupes cliniques 2 et 3), ainsi que les recommandations thérapeutiques.

KHANNA et al. [208] ont récemment proposé un algorithme de dépistage incluant la réalisation d'une échocardiographie trans-thoracique et une DLCO chez tout patient sclérodermique asymptomatique, et d'y associer un dosage de la NT-Pro-BNP devant la présence de manifestations cliniques en faveur d'une HTAP. Ces examens seront complétés par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit selon le tableau ci-dessous :

Tableau 28 : Recommandations de réalisation du cathétérisme cardiaque droit lors d'une sclérodermie systémique selon Khanna et al. 2013 [208]

	Nécessité de signes cliniques évocateurs d'HTAP	Niveau de preuve
Echocardiographie transthoracique - VIT 2.5-2.8 m/s - VIT > 2.8 m/s - Hypertrophie de l'oreillette ou du ventricule droits (Diamètre maximal de l'OD>53mm, Diamètre médial du VD>35mm), indépendamment de la VIT	Oui Non Non	Elevé Elevé Elevé
Exploration fonctionnelle respiratoire - CVF/DLCO>1.6 et/ou DLCO<60% - CVF/DLCO>1.6 et/ou DLCO<60% et NT-proBNP>2 fois la normale	Oui Non	Elevé Elevé
Mesure composite DLCO à 60% avec une durée d'évolution de la ScS de 3 ans si l'échocardiographie n'a pas montré de dysfonction systolique ni de dysfonction diastolique grade I ni de maladie mitrale ou aortique ni de signes d'HTAP	Non	Moyen

4.15 L'HTAP de la sclérodermie est parfois multifactorielle :

4.15.1 Maladie veino-occlusive :

La maladie veino-occlusive est une complication qui paraissait jusqu'ici plutôt rare au cours de la ScS [209]. Cette atteinte vasculaire pulmonaire est certainement sous-estimée au cours de la ScS. Ainsi, les analyses histologiques démontrent une atteinte veineuse pulmonaire dans plus de la moitié des cas [182]. Il est vraisemblable qu'au cours de la ScS, la micro-angiopathie qui prédomine sur le versant artériolaire puisse s'étendre jusqu'au versant veinulaire provoquant ainsi, une maladie veino-occlusive associée à l'atteinte artériolaire. L'obstruction veineuse pulmonaire va progressivement être à l'origine d'un œdème pulmonaire hydrostatique donnant un tableau de défaillance cardiaque avec signe d'œdème pulmonaire radiologique, mais sans signe échographique de défaillance ventriculaire gauche.

4.15.2 Hypertension pulmonaire sur pneumopathie infiltrante diffuse

Plus d'un patient sur deux développe au cours de la ScS une pneumopathie infiltrante diffuse. Elle est volontiers localisée et limitée aux bases pulmonaires mais peut s'étendre aboutissant progressivement à l'insuffisance respiratoire chronique avec hypoxie faisant le terrain de l'hypertension pulmonaire [210]. Dans cette situation, la PAPm au cathétérisme cardiaque droit est habituellement inférieure à 35 mmHG et l'index cardiaque est souvent normal sauf cardiomyopathie associée. Dans cette situation, les volumes pulmonaires sont habituellement inférieurs à 50 % de la théorique [134]. Chez un patient ayant une pneumopathie infiltrante diffuse avec réduction significative des volumes pulmonaires, chez qui le cathétérisme cardiaque droit permet de retrouver une hypertension pulmonaire avec une PAPm > 35 mmHG, on peut considérer alors l'hypertension pulmonaire comme « disproportionnée », et se pose alors la question d'une authentique HTAP associée à la pneumopathie infiltrante diffuse.

4.16 Prise en charge thérapeutique :

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. 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 [203].

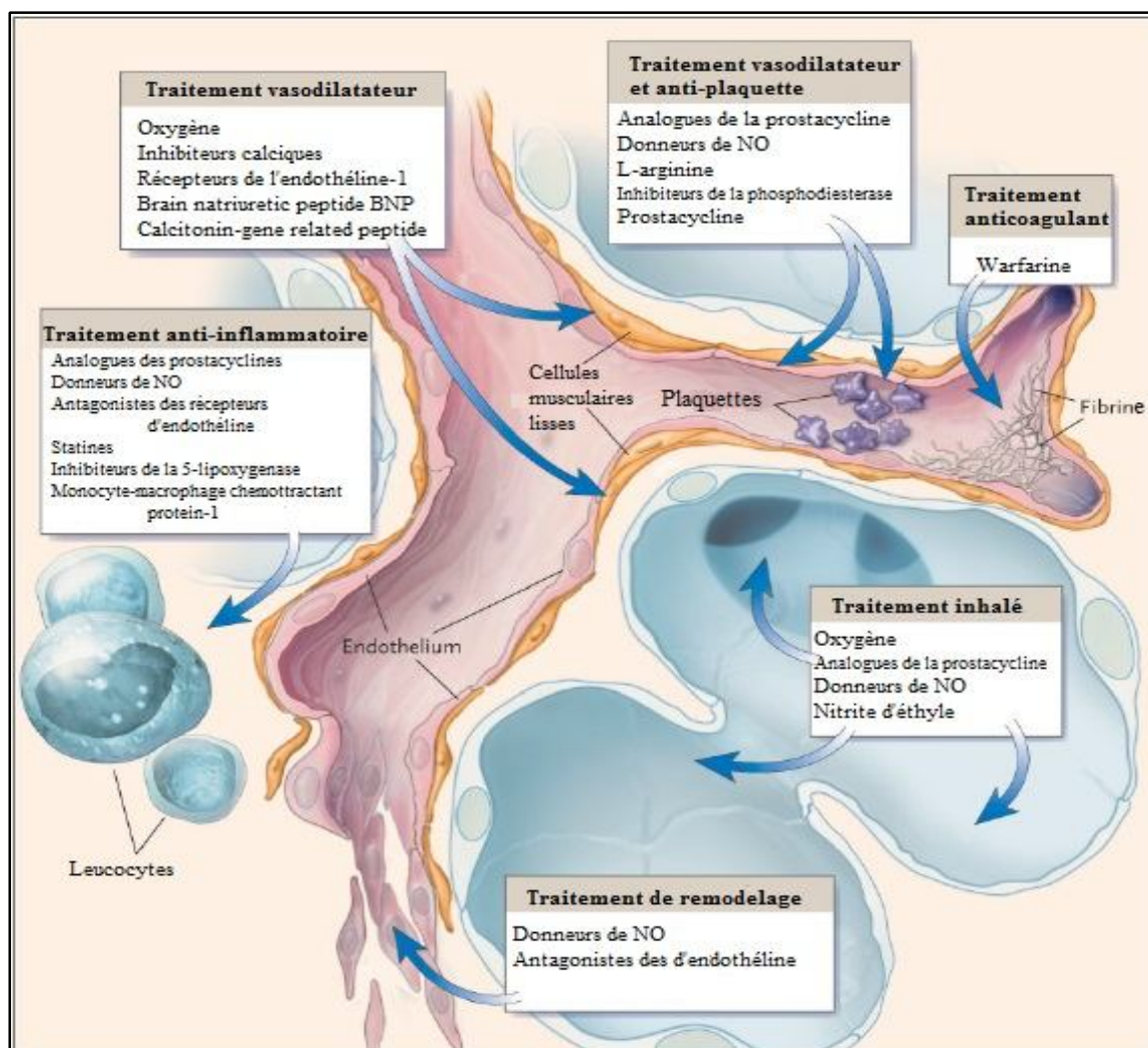


Figure 53 : Approche thérapeutique de l'HTAP [211]

Un modèle d'artériole et d'alvéole pulmonaires est illustré avec le site d'action des six grandes classes thérapeutiques.

4.16.1 Mesures générales :

Les mesures générales sont toujours indiquées [189]:

- Eviter tout effort entraînant un essoufflement important en prenant soin de ne pas trop sédentariser les patients qui ont une bonne tolérance à l'effort; on recommande en général d'effectuer des efforts adaptés à la tolérance propre du patient;
- Eviter les bains chauds (la vasodilatation cutanée induite risque de faire chuter le débit cardiaque);
- Eviter les séjours en altitude au-delà de 800 m et les voyages en avions non pressurisés;
- Contre-indiquer une grossesse, et veiller à l'utilisation d'une contraception efficace notamment par progestatif pur ou minidosé. Les oestroprogestatifs sont déconseillés car ils peuvent favoriser la présence de microthrombi;
- Vacciner les patients contre le pneumocoque, la grippe et l'*Haemophilus influenzae*;
- Déconseiller le tabagisme, ainsi que la prise d'anorexigènes ou d'amphétamines.

4.16.2 Traitement conventionnel :

L'anticoagulation [212] est proposée de manière systématique, car elle améliore la survie des patients ayant une HTAP idiopathique. Il n'y a aucune étude au cours de la sclérodermie systémique, mais par analogie, celle-ci est vraisemblablement bénéfique en dehors des contre-indications classiques en particulier les saignements digestifs. L'INR (International Normalized Ratio) conseillé est entre 1.5 et 2.

L'oxygénothérapie au long cours est toujours nécessaire lorsque la SaO₂ est inférieure à 90% au repos ou en cas de désaturation à l'effort. 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 surajouté. L'effet hémodynamique de l'oxygénothérapie est mineur, mais elle améliore l'exercice chez certains patients [212].

Les diurétiques, associés au régime hyposodé, réduisent la surcharge hydrosodée et sont donc utiles en cas de décompensation cardiaque droite. On utilise généralement l'association furosémide et spironolactone. La prescription doit être prudente au départ pour éviter une hypovolémie qui pourrait faire chuter le débit cardiaque [212].

L'intérêt des digitaliques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est débattu, voire nul. La règle actuelle est de les éviter en raison de leurs risques qui sont, en plus, majorés par l'hypoxie. Ils peuvent cependant être utiles en cas de fibrillation atriale, à condition de ne pas trop ralentir la fréquence cardiaque ; la bradycardie risquant d'aggraver la symptomatologie [213].

Les β -bloquants sont interdits [213].

Les inhibiteurs calciques sont employés dans les HTAP depuis plus de 10 ans suite à la publication de Rich et al. [214]. 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 cas très rares où il existe un test de vasoréactivité positif au NO lors du cathétérisme cardiaque [200]. Ces patients doivent être réévalués à 3 ou 6 mois car très peu restent répondeurs à long terme.

Les corticoïdes et le cyclophosphamide n'apportent pas de bénéfice dans l'HTAP associée à la ScS ; contrairement à certaines HTAP associées au lupus [215].

4.16.3 Traitements médicamenteux spécifiques :

Trois groupes de médicaments sont utilisés pour traiter l'HTAP de la sclérodermie systémique : les inhibiteurs de l'endothéline, les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 et les prostacyclines.

4.16.3.1 Prostacycline :

L'époprosténol (Flolan®) est le traitement de référence dans la dyspnée de stade IV. Trois études randomisées ont démontré l'efficacité de cette molécule dans l'HTAP idiopathique. Badesch et al. ont démontré, dans une étude randomisée versus placebo chez 111 patients atteints de sclérodermie systémique compliquée d'HTAP, que l'époprosténol en perfusion continue améliorait de manière significative le périmètre de marche, ainsi que les paramètres hémodynamiques et la classe fonctionnelle NYHA [216]. Si l'époprosténol a montré qu'il améliorait la survie des patients atteints d'HTAP idiopathique [217], cela n'a pas, à ce jour, été démontré dans la sclérodermie systémique. Avant la mise sous époprosténol, il faut éliminer au préalable une maladie veino-occlusive associée qui constitue une contre-indication majeure à l'utilisation de ce médicament, à cause du risque d'œdème pulmonaire parfois fatal [218].

4.16.3.2 Analogues de la prostacycline :

L'iloprost (Ilomedine®) et le tréprostinil (Remodulin®) sont 2 analogues de la prostacycline.

L'iloprost est aujourd'hui disponible et a obtenu une AMM européenne dans les HTAP en classe fonctionnelle III (forme intra-veineuse) et IV (forme intra-veineuse et inhalée) de la NYHA [179]. L'expérience de Launay et al. [219] dans la sclérodermie a montré que l'iloprost en aérosol pouvait rendre service aux patients atteints de sclérodermie systémique compliquée d'HTAP, mais en général avec un effet transitoire et au prix d'une dépendance vis-à-vis du matériel nécessaire aux inhalations qui doivent être faites 6 à 9 fois par jour. Ce médicament n'est aujourd'hui plus utilisé en première intention dans cette indication, mais peut être discuté en combinaison avec d'autres traitements.

Le tréprostinil a démontré qu'il augmentait significativement le test de marche de 6 min dans une étude randomisée versus placebo, il n'a obtenu une AMM européenne que dans les HTAP idiopathiques de classe fonctionnelle III et IV de la NYHA [220].

4.16.3.3 Inhibiteurs de l'endothéline-1 :

Le bosentan (Tracleer®), antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline-1, est indiqué dans l'HTAP idiopathique ou associée à la sclérodermie systémique aux stades II, III et IV de la NYHA. Deux cent treize patients présentant une HTAP, soit idiopathique, soit associée à une connectivite ont été randomisés pour recevoir le bosentan ou le placebo [221]. Après seize semaines de traitement, le test de marche était supérieur de 36 m dans le groupe bosentan alors qu'il diminuait de 8 m dans le groupe placebo.

Le sixentan est un inhibiteur spécifique des récepteurs de type A de l'endothéline. Il a reçu l'AMM pour le traitement de l'HTAP en 2009 [179], mais a été retiré du marché après deux cas de décès par insuffisance hépatique sévère en 2011 [222]

4.16.3.41 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 :

Le sildénafil (Revatio®) est un inhibiteur des cGMP phosphodiesterase de type 5. Il favorise la vasodilatation provoquée par l'oxyde nitrique. Le sildénafil versus placebo [223] a montré une amélioration du test de marche de 6 minutes de 45 à 50m en fonction de la posologie dans le groupe des HTAP. L'amélioration du périmètre de marche était significative dans le sous-groupe des HTAP associées aux connectivites, pour 20 et 40 mg trois fois par jour. Le sildénafil a obtenu une AMM pour l'HTAP idiopathique et associée aux connectivites en classe II, III et IV de la NYHA.

4.16.3.5 Autres thérapeutiques spécifiques :

Les associations thérapeutiques sont de plus en plus proposées. C'est le cas s'il y a des résistances thérapeutiques et/ou en l'attente d'une transplantation pulmonaire.

D'autres perspectives thérapeutiques sont possibles, notamment l'utilisation du VIP (*Vaso-active Intestinale Peptide*), d'inhibiteurs du PDGF et le BNP recombinant. Le VIP inhibe l'activation plaquettaire et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et est un puissant vasodilatateur pulmonaire. Le VIP en inhalation semble pouvoir améliorer l'hémodynamique pulmonaire, il mérite d'être évalué sur des séries plus larges.

L'inhibition de la voie du PDGF a été récemment testée dans des modèles d'HTAP expérimentale et des agents tel que l'imatinib (Glivec®) pourraient être intéressants au cours de l'HTAP humaine, comme cela a été récemment suggéré [224,225].

Enfin, le BNP recombinant ou les inhibiteurs des endopeptidases neutres pourraient constituer une autre voie d'approche du traitement de l'HTAP [226].

4.16.3.6 Transplantation pulmonaire :

La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire peut être proposée, en l'absence de contre indications, et en cas d'échec des thérapeutiques actuelles chez un patient présentant une dyspnée stade IV. La survie post-transplantation est équivalente à celle des transplantations faites dans une autre indication.

Dans notre contexte marocain, les traitements spécifiques de l'HTAP ne sont pas encore disponibles, le traitement repose essentiellement sur les mesures générales et les traitements conventionnels. Notre malade a été adressé vers un centre spécialisé de l'HTAP comme le recommande l'OMS et ne s'est depuis plus présenté à notre formation.

Tableau 29 : Surveillance des patients atteints d'HTAP
selon les recommandations ESC/ERS [179]

	Avant le début du traitement	Tous les 3-6 mois	3-4 mois après le début ou le changement de traitement	En cas d'aggravation clinique
Jugement clinique; WHO-FC; ECG	X	X	X	X
Test marche de 6 min.	X	X	X	X
Spiro-ergométrie	X		X	X
BNP/NT-proBNP	X	X	X	X
Echocardiographie	X		X	X
Cathétérisme cardiaque droit	X		X	X

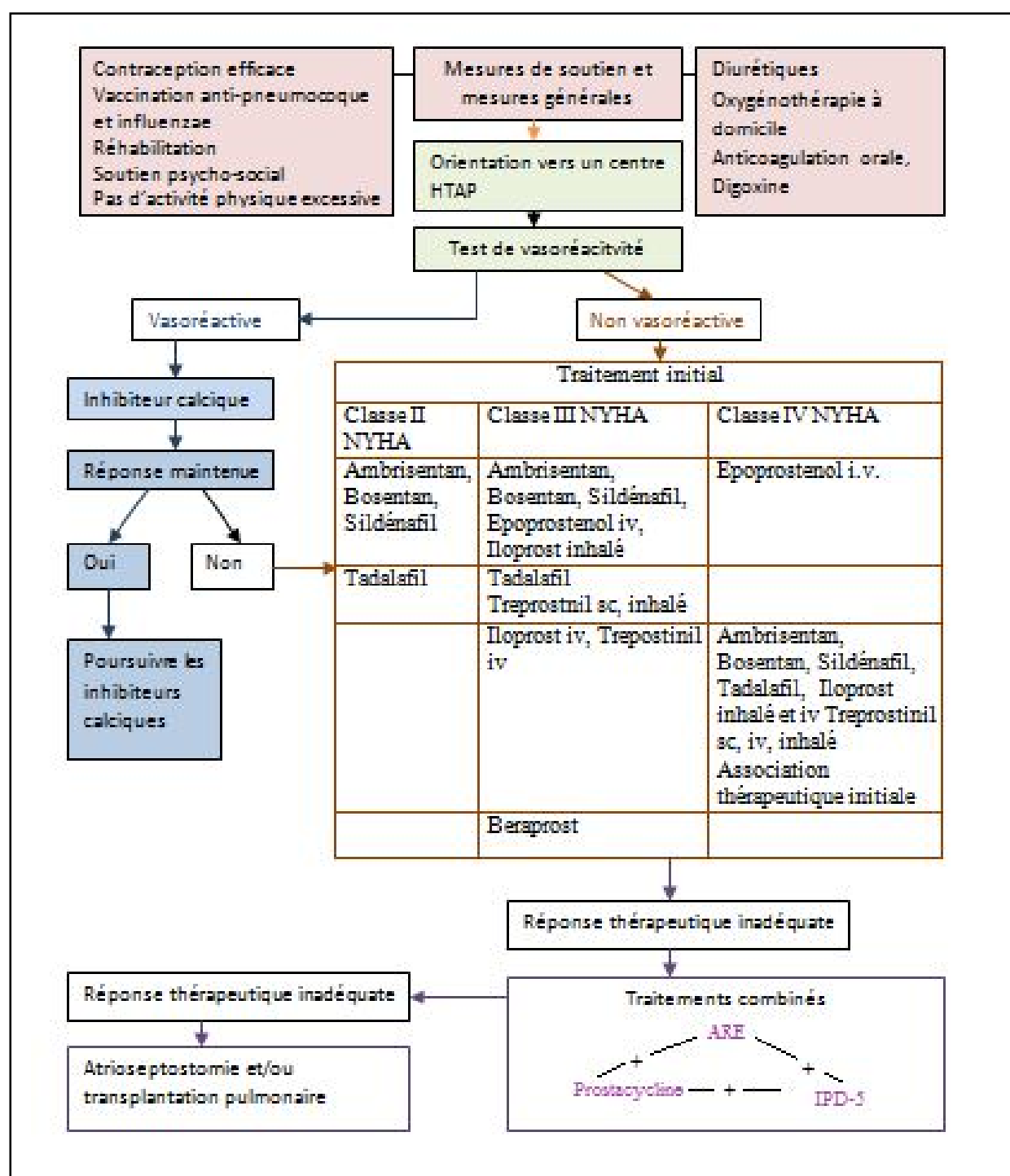


Figure 54 : Algorithme de traitement de l'HTAP selon les recommandations de l'OMS [179,222]

5. Cancer broncho-pulmonaire :

La fréquence des cancers semble augmenter au cours de la ScS puisqu'elle est estimée entre 3 et 7% [227]. Les principaux cancers associés à la maladie sont les cancers pulmonaires, cutanés, mammaires et les lymphomes malins non hodgkiniens [48,23]. Par conséquent, les tumeurs malignes doivent être considérées comme des causes pertinentes de décès chez les patients sclérodermiques, atteignant près de 10% des cas [55].

5.1 Epidémiologie :

Les cancers broncho-pulmonaires atteignent les patients porteurs de ScS diffuses et localisées et surviennent généralement au cours de l'évolution de la maladie [98].

Zatuchni et al. [229], en 1953, ont été les premiers à suggérer l'association éventuelle entre la ScS et les cancers broncho-pulmonaires, qui représentent 20 à 40 % de l'ensemble des néoplasies.

Dans la littérature, la prévalence du cancer pulmonaire au cours de la ScS est très variable allant de 0 à 4.2% [230].

Plus récemment, une étude rétrospective italienne sur 318 patients sclérodermiques a montré une incidence de 5% de cancer pulmonaire [231]. L'âge moyen des patients était de 54 ans, âge moyen nettement inférieur à celui des patients sclérodermiques non compliqués de cancer pulmonaire. Les hommes étaient plus fréquemment atteints que les femmes ; la prévalence du cancer pulmonaire était de 16% pour les hommes contre 5% pour les femmes.

En comparaison avec la population générale, le risque relatif de cancer broncho-pulmonaire paraît plus élevé au cours de la sclérodermie allant de 4.9 à 16.5 [98].

Dans notre étude, portant sur 14 patients sclérodermiques, un cas de cancer pulmonaire a été recensé, ce qui correspond à une prévalence de 7%, cette dernière est légèrement supérieure à celle retrouvée dans la littérature. Toutefois, le nombre faible de cas de notre échantillon ne permet pas de considérer l'origine marocaine comme un facteur de risque. Notre patient est un homme de 61 ans atteint d'une ScS diffuse. Ce qui témoigne de la présence de l'association cancer pulmonaire – ScS, et de sa prédominance masculine.

Sur la base de ces considérations, une évaluation minutieuse d'une éventuelle atteinte pulmonaire est obligatoire pour tous les patients atteints de sclérodermie, non seulement pour le traitement précoce de la maladie pulmonaire interstitielle et de l'HTAP, mais aussi pour identifier les lésions néoplasiques potentielles le plutôt possible.

5.2 Physiopathologie :

Les mécanismes de survenue des cancers au cours de la ScS sont mal élucidés. Ils sont probablement multifactoriels, secondaires à l'hyperplasie des cellules épithéliales, notamment des pneumocytes de type II [131] et/ou aux perturbations du système immunitaire aboutissant à la production de différentes substances oncogènes telle que la E-sélectine [227].

De plus, le CYC largement utilisé dans le cadre de l'atteinte interstitielle pulmonaire possède à long terme un effet cancérigène [232].

Par ailleurs, la sclérodermie peut représenter la conséquence d'un processus néoplasique en cours et peut être classée comme « paranéoplasique » [233-235] En effet, l'apparition de diverses maladies rhumatismales, y compris la sclérodermie, chez

les patients atteints de cancer, en particulier les cancers du poumon ou du sein, est fréquemment observée et peut être définie comme paranéoplasique. Par conséquent, nous ne devons pas classer comme véritables ScS les patients avec apparition de la maladie clinique en concomitance ou dans les 12 premiers mois suivant la tumeur maligne du poumon. Dans notre étude, le patient a présenté le carcinome pulmonaire après plus d'un an du diagnostic de ScS, donc la possibilité d'un syndrome paranéoplasique peut être raisonnablement exclue.

De plus, certaines carences hormonales et / ou nutritionnels peuvent être impliquées dans la pathogénie des maladies auto-immunes, y compris la sclérodermie, et peut-être dans leurs complications néoplasiques [236,237].

5.3 Evaluation clinique :

5. 3.1 Antécédent :

Le tabagisme représente un facteur de risque majeur du cancer du poumon aussi bien dans la population générale, que chez les patients sclérodermiques, comme indiqué par Pontifex et al [237] et constaté par Colaci et al [231].

Un effet synergique de la sclérodermie et du tabagisme dans l'induction du cancer du poumon est supposable, puisque les deux sont, au moins, responsable d'une augmentation de la production de radicaux libres.

En effet, dans notre étude, le patient ayant développé un cancer pulmonaire est tabagique, et de ce fait, on ne peut exclure le tabagisme comme facteur de risque adjuvant pour la genèse du cancer du poumon.

En général, le risque de développer un cancer pulmonaire diminue progressivement avec les années de sevrage tabagique, mais ce risque n'est jamais neutralisé étant donné que malgré de longues durées de sevrage tabagique, le risque de cancer du poumon reste supérieur chez les anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs [238].

5.3.2 Bilan biologique :

Sur le plan immunologique, la présence d'anticorps anti-topoisomérase I semble associée à un risque élevé de cancer pulmonaire au cours de la ScS, comme décrit par Rothfield et al [239].

L'étude italienne de Colaci et al [231] a également montré une prévalence significativement plus élevée de l'anti- Scl70 par rapport aux sujets sains (75 % vs 30,8 %), à l'inverse, les anticorps anti-centromère étaient rares dans la ScS compliquée de cancer pulmonaire.

Ce résultat est cohérent avec l'idée que les Ac anti-centromère semblent être «protecteurs» vis-à-vis des atteintes viscérales agressives [240].

Notre cas clinique avait des anticorps anti-topoisomérase I négatifs, ce qui est contradictoire avec les données de la littérature.

5.3.3 Bilan radiologique :

La radiographie standard et surtout la TDM HR permettent de rechercher une pneumopathie interstitielle associée et de préciser la localisation de la tumeur.

La présence d'une atteinte pulmonaire interstitielle a été supposée comme condition préalable pour le développement du cancer, mais après les premières études réalisées par Roumm et al . [241] et Abu Shakra et al . [242] sur des cohortes de patients atteints de sclérodermie, une corrélation significative entre le cancer du poumon et la fibrose pulmonaire n'a jamais été confirmée. De même dans la série italienne [231], l'association cancer pulmonaire – PID n'est pas constante, et n'est retrouvée que dans 3 cas/16.

En général, l'inflammation chronique pourrait au moins faciliter la propagation du cancer du poumon, par synthèse de cytokines, tels que le TGF- β et le *facteur de croissance dérivé des plaquettes*, qui sont connus pour être impliqués à la fois dans la carcinogenèse et dans la PID associées à la ScS [243].

En plus, la plus forte prévalence du cancer du poumon au niveau des régions sous-pleurales [231] (zones de prédilection de la PID au cours de la ScS) constitue un argument en faveur de la relation PID et cancer pulmonaire.

Néanmoins, notre cas n'a pas montré d'image radiologique spécifique de la PID, bien que la tumeur soit localisée au niveau sous pleural du lobe supérieure gauche.

5.3.4 Bilan fonctionnel :

L'étude de Colaci et al. [231] a montré une fréquence plus importante du syndrome restrictif ventilatoire aux explorations fonctionnelles respiratoires, avec une capacité vitale forcée < 75% chez les patients présentant un cancer pulmonaire dans le cadre de la ScS (56.2% versus 31% pour les patients ne présentant pas de cancer).

Notre cas présente un syndrome restrictif modéré avec une CVF à 50.4%, ce qui rejoint les résultats retrouvés par Colaci et al. concernant la corrélation entre la baisse de la CVF et le cancer pulmonaire au cours de la ScS.

5.4 Etude histologique :

Tous les types de cancer broncho-pulmonaire ont été décrits au cours de la ScS [98]. Les résultats des différentes équipes concernant le type de cancer principal sont variables [98]. Talbott et al. [244] dans une revue de littérature ont signalé que les cancers broncho-alvéolaires étaient dominants. En revanche, selon Roumm et al. [241], les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes sont plus fréquemment mis en évidence. L'étude réalisée par l'équipe italienne [231] a également montré une plus grande fréquence des adénocarcinomes.

Notre cas clinique a présenté un carcinome malin difficile à classer exprimant à la fois les marqueurs immuno-histochimiques d'un adénocarcinome et d'un carcinome épidermoïde, bien que l'expression intense de TTFI et l'élévation de l'ACE incitent plutôt à le classer en adénocarcinome. En effet, ce cancer est plus fréquent chez les femmes et les non-tabagiques, tandis que le carcinome à petites cellules est plus fréquent chez les sujets tabagiques.

5.5 Traitement :

Le traitement du cancer pulmonaire associé à la ScS dépend du type histologique de la tumeur, de l'extension loco-régionale et à distance du cancer et des comorbidités du patient.

5.6 Pronostic :

Le pronostic du cancer pulmonaire associé à la ScS est sombre, au même titre que le pronostic du cancer pulmonaire chez la population générale.

Plusieurs études ont tenté de mettre en place des facteurs prédictifs de cancer pulmonaire chez les patients sclérodermiques.

Colaci et collaborateurs [231] ont suggéré que certains paramètres épidémiologiques et clinico-sérologiques augmenteraient le risque de développement d'un cancer pulmonaire au cours de la ScS. A savoir le sexe masculin, le jeune âge au moment de l'apparition de la maladie. En outre, la positivité des anticorps anti- Scl70 (témoin de l'agressivité de la ScS) et la réduction de CVF en raison de l'atteinte pulmonaire interstitielle sont associés à un risque accru de cancer du poumon. Les autres cofacteurs tels que le tabagisme et le traitement antérieur par CYC, semblent être moins pertinents dans ce processus carcinologique.

Le rôle oncogénétique du CYC est la principale limitation de l'utilisation de ce médicament dans la pratique clinique, toutefois des études montrent qu'il n'existe pas une corrélation significative entre la thérapie CYC et le cancer du poumon [231,245], contrairement à son association reconnue avec un cancer de la vessie [232].

L'augmentation du risque de cancer du poumon chez les patients sclérodermiques est renforcée par les résultats de notre étude, même si la définition de ce lien reste assez obscure. En plus de la possibilité que la sclérodermie en soi augmente le risque de cancer du poumon, nous devrions considérer que les deux maladies pourraient partager des facteurs de risque communs : génétiques et / ou environnementaux. En effet, les descendants de sujets sclérodermiques ont un risque plus élevé de maladie de Raynaud ou d'autres maladies auto-immunes ainsi que de cancer [246] , d'ailleurs, certains facteurs toxiques couramment classés comme cancérogènes, tels que les solvants organiques, sont également représentés dans le déclenchement de la sclérodermie [247].

Tableau 30 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques du cancer pulmonaire associé à la ScS

	Notre patient	Données de la littérature
Prévalence	7%	0-5%
Age	61 ans	54 ans
Sexe	Masculin	M > F
Antécédents	Tabagisme chronique	Tabac = FDR surajouté
Bilan immunologique	Anti-Scl-70 négatifs	Anti-Scl-70 +++ Anti-centromère : « rôle protecteur »
Bilan radiologique		
- Localisation de la tumeur	Sous-pleurale apicale	Sous pleurale ++++
- PID	Absente	Rôle controversé
EFR	Sd restrictif modéré	Sd restrictif fréquent
Histologie	Cancer mal classé (ADK et cancer épidermoïde)	Type principal discuté ADK ++ Cancer épidermoïde ++

6. Autres manifestations pulmonaires :

6.1 Infection pulmonaire :

Les infections pulmonaires sont relativement fréquentes chez les patients atteints de ScS et peuvent être responsables d'une morbidité et d'une mortalité significative [248].

Les patients atteints de sclérodermie ont un risque accru d'infection des voies respiratoires en raison de facteurs de sensibilité de l'hôte: des facteurs immunitaires en rapport avec la pathogenèse de la maladie, le dysfonctionnement œsophagien avec risque d'inhalation, le traitement immuno-modulateur et la faiblesse des muscles respiratoires.

Ainsi, lorsqu'un patient atteint de ScS manifeste de nouveaux symptômes pulmonaires, une infection pulmonaire communautaire ou opportuniste (pneumocystose, aspergillose, tuberculose, etc.) doit être évoquée ; nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée [249].

En effet, l'apparition de signes respiratoires telles qu'une toux grasse et/ou une dyspnée dans un contexte fébrile fait suspecter une pneumopathie infectieuse. L'examen clinique cherche des signes auscultatoires récents, diffus ou en foyer. Une radiographie thoracique est alors réalisée, éventuellement complétée par une tomodensitométrie thoracique haute résolution 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. La tomodensitométrie thoracique haute résolution permet alors d'orienter le diagnostic (l'aspect pouvant varier en fonction du germe en cause), et de guider un éventuel lavage broncho-alvéolaire visant à individualiser l'agent infectieux en cause.

Les pneumopathies d'inhalation sont favorisées par les troubles de la déglutition (le plus souvent dans le cadre d'une myopathie associée [250]), et par les atteintes œsophagiennes (par dysfonction du sphincter inférieur de l'œsophage et reflux gastro-œsophagien sévère). Ce sont des pneumopathies récidivantes, survenant préférentiellement dans le territoire lobaire inférieur droit et dont le pronostic peut être réservé.

Par ailleurs, dans une étude rétrospective reprenant les cas de pneumocystose pulmonaire parmi les patients présentant une connectivite, 12 cas ont été rapportés sur un total de 345 patients sclérodermiques [251]. L'âge médian des patients était de 41 ans. Le risque de pneumocystose pulmonaire n'était pas différent chez les patients sclérodermiques et chez ceux présentant une polyarthrite rhumatoïde. Malheureusement, aucune indication n'est disponible dans ce travail sur les données concernant les traitements prescrits ou le taux de lymphocytes de ces patients.

Au cours de la ScS, la présence d'une PID est un facteur de prédisposition à la survenue d'infections pulmonaires. Ainsi, les 6 patients décédés d'une pneumopathie infectieuse dans la cohorte suédoise de 249 patients sclérodermiques, dont les traitements n'étaient pas précisés, présentaient tous une PID sévère [245].

Un LBA a été pratiqué dans deux segments pulmonaires chez 18 patients sclérodermiques présentant une dyspnée et une PID [252]. Neuf patients avaient des signes d'alvéolite dans les deux segments, et 4 dans un seul segment. L'analyse microbiologique a mis en évidence 3 infections à *Mycobacterium avium* intracellulaire, *Aspergillus Niger* et *Staphylococcus aureus*, respectivement.

Les patients sclérodermiques avec PID évoluée, au même titre que tout insuffisant respiratoire, ont des risques de développer une décompensation respiratoire à l'occasion d'une infection par le virus de la grippe. Concernant la vaccination contre

la grippe, une étude récente a mis en évidence que la couverture vaccinale des patients ayant une sclérodermie systémique traitée par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs était faible, de l'ordre de 38.4 % [253].

Au cours de notre étude, une patiente atteinte d'une PID sévère a présenté une fièvre d'installation brutale. La radiographie thoracique a montré un syndrome alvéolaire basal bilatéral associé à un épanchement pleural bilatéral évoquant une pneumopathie infectieuse. Le germe n'ayant pas été isolé, une antibiothérapie probabiliste a été débutée, toutefois les molécules utilisées n'ont pas été documentées dans le dossier clinique de notre patiente.

6.2 Atteinte des voies aériennes :

L'atteinte des voies aériennes est rare dans la sclérodermie par rapport aux autres pathologies auto-immunes (notamment la polyarthrite rhumatoïde).

Des études anciennes à propos de l'atteinte des voies respiratoires chez des patients sclérodermiques fumeurs et non-fumeurs, a montré que l'atteinte des voies aériennes est liée au tabagisme [254], plutôt qu'à la ScS ; puisque les patients sclérodermiques non fumeurs avaient le même taux d'atteinte bronchique que les témoins sains [255].

Dans une étude plus récente, des bronchectasies cylindriques ont été observés chez 59% des patients atteints de sclérodermie, l'interprétation de ces résultats est difficile étant donné la fréquence du RGO chez ces patients [256].

Notre étude a mis en évidence des bronchectasies à la TDM chez un seul patient (7%), ce dernier n'était pas tabagique.

6.3 Atteinte pleurale

L'atteinte pleurale au cours de la sclérodermie est rare. La prévalence de la pleurésie est de 7% et survient d'autant plus que la ScS est diffuse [257]. La prévalence augmente à 15% quand les syndromes de chevauchement sont inclus [258]. Le pneumothorax spontané est une complication rare [259], et se produit généralement chez les personnes atteints de PID.

Dans notre étude, l'atteinte pleurale est rare comme cité dans la littérature ; sous forme d'un épaississement pleural chez un cas/14 (7%), un cas de pleurésie a également été notifié et a été mis sur le compte d'une pneumopathie infectieuse.

6.4 Atteinte œsophagienne et RGO :

L'atteinte œsophagienne est fréquente au cours de la sclérodermie, et est rapportée dans plus de 50 à 90% des cas [145,256,260] et constitue un facteur de risque de lésions pulmonaires [261].

6.5 Toxicité médicamenteuse :

La plupart des médicaments utilisés dans le traitement de la sclérodermie a été associé à une toxicité pulmonaire, y compris le méthotrexate, le CYC, l'azathioprine et le MMF.

En revanche, le diagnostic d'une atteinte pulmonaire induite par les médicaments est difficile, étant donné la nature non spécifique de la présentation clinique, radiologique et histologique. La relation temporelle entre l'initiation d'un nouveau médicament et l'apparition des manifestations pulmonaires peut aider à distinguer une toxicité pulmonaire des médicaments et une manifestation pulmonaire directe de la sclérodermie. Une liste plus complète des médicaments responsables d'une toxicité pulmonaire est disponible en ligne (www.pneumotox.com).

Le MTX est utilisé dans plusieurs maladies auto-immunes, y compris la sclérodermie. Lorsque la toxicité pulmonaire se développe, elle est caractérisée par l'apparition d'une dyspnée, d'une toux et d'une fièvre après quelques semaines du début de la prise de MTX (mais des formes plus aiguë et plus chronique sont possibles) [262]. L'imagerie thoracique peut montrer l'apparition de nouveaux infiltrats interstitiels. Alors que le MTX provoque généralement une pneumopathie d'hypersensibilité (pneumonie granulomateuse), un infiltrat lymphoblastique aigu avec ou sans granulome associé à un dommage alvéolaire organisé diffus peut aussi être vu [263].

Le CYC est un immuno-modulateur utilisé pour la PID de la ScS [163,264]. Une toxicité pulmonaire aiguë et chronique a été décrite avec le CYC. La toxicité aiguë se produit généralement après 1-6 mois d'exposition et est potentiellement réversible avec l'arrêt du traitement et les corticostéroïdes. La toxicité chronique se produit après plusieurs mois à années par le développement d'une fibrose pulmonaire et d'un épaississement pleural. Cette forme de toxicité est généralement irréversible et peut être évolutive en dépit de l'arrêt du médicament [265].

L'Azathioprine est rarement associée à une toxicité pulmonaire allant d'un dommage alvéolaire diffus à une fibrose pulmonaire ; ces effets semblent dose-dépendant [266].

Le MMF est rarement associé à une toxicité pulmonaire [166].

6.6 Atteinte des muscles respiratoires

L'atteinte des muscles squelettiques dans la sclérodermie est possible et peut conduire à une faiblesse globale [267,268]. En effet, un dysfonctionnement des muscles respiratoires avec hypercapnie ultérieure a été rapporté [269,270].

6.7 Atteinte de la peau du tronc

Une sclérose cutanée du tronc peut aboutir à un syndrome restrictif sévère [271].

Tableau 31 : Fréquence des manifestations respiratoires au cours de la sclérodermie systémique.

	Notre étude	Données de la littérature
Pneumopathie interstitielle	87.5%	16-100%
HTAP	8%	8-12%
Cancer pulmonaire	7%	0-5%
Infection pulmonaire	7%	--
Atteinte des voies respiratoires	7%	59%
Atteinte pleurale	7%	7%
Toxicité médicamenteuse	0%	--
Atteinte des muscles respiratoires	0%	--
Atteinte de la peau du tronc	0%	--



Conclusion



V.CONCLUSION :

La sclérodermie systémique est une connectivite rare, caractérisée par son hétérogénéité. L'atteinte pulmonaire, étant la principale cause de décès, constitue un tournant évolutif de la maladie.

Notre étude a souligné la fréquence des complications pulmonaires chez les patients sclérodermiques. Si la pneumopathie interstitielle diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire représentent les principales manifestations pulmonaires, il ne faut cependant pas négliger les autres complications allant de l'infection respiratoire jusqu'aux cancers broncho-pulmonaires.

Etant donné le pronostic sombre de l'atteinte pulmonaire et sa nature asymptomatique aux stades précoces. Un dépistage systématique doit être proposé chez tout patient ayant une sclérodermie systémique, faisant essentiellement appel à un trépied formé par la tomодensitométrie thoracique haute résolution, les explorations fonctionnelles respiratoires et l'échocardiographie doppler transthoracique. Cette recherche de manifestation pulmonaire doit être répétée dans le temps et le clinicien doit être vigilant devant toute symptomatologie respiratoire.

Une fois l'atteinte pulmonaire diagnostiquée, une prise en charge thérapeutique immédiate et adaptée est nécessaire pour empêcher ou retarder une aggravation inéluctable. Certes, l'hypertension artérielle pulmonaire a bénéficié de progrès thérapeutiques majeurs au cours des dix dernières années, par contre les traitements immunosuppresseurs utilisés au cours de la pneumopathie interstitielle diffuse restent décevants et leur prescription ne procède pas à une attitude consensuelle.

Actuellement, de nouvelles perspectives thérapeutiques s'offrent aux patients sclérodermiques. Cependant, aucun traitement de fond n'a jusqu'alors permis de prolonger significativement la survie dans une étude prospective randomisée à large échelle.

A l'avenir, une meilleure compréhension de la pathogénie et du génie évolutif de l'atteinte pulmonaire de la sclérodermie systémique est souhaitable pour évaluer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques. Cette évaluation devrait nécessiter le développement d'outils de quantification automatisés, mais se heurte à la complexité des associations lésionnelles (verre dépoli, réticulations) et aux difficultés d'obtenir des acquisitions successives à volume pulmonaire strictement identique.



Annexes



Annexe 1 :
Fiche d'exploitation
Manifestations pulmonaires de la sclérodémie systémique

1. Identité :

- Numéro de dossier :
- Date d'hospitalisation :
- Prénom et nom :
- Sexe : masculin ☐ féminin ☐
- Age : ans
- Origine géographique :
- Profession :

2. Motif d'hospitalisation :

3. Antécédents :

- **Médicaux :**
 - Pneumopathie : non ☐ oui ☐ type :
 - Cardiopathie : non ☐ oui ☐ type :
 - Autres :
- **Prise médicamenteuse :**
 - non ☐ oui ☐ type :
- **Chirurgicaux :**
 - non ☐ oui ☐ type :
- **Toxiques :**
 - Tabac : non ☐ oui ☐ durée..... paquets/année....
 - Alcool : non ☐ oui ☐
- **Familiaux :**
 - Sclérodémie systémique : non ☐ oui ☐ lien de parenté
 - Autres :

4. Critères diagnostiques :

▪ ACR 1980 :

Sclérodermie cutanée proximale :	non	☐	oui	☐
Sclérodactylie :	non	☐	oui	☐
Cicatrice déprimée d'un doigt :	non	☐	oui	☐
Ulcère de la pulpe digitale :	non	☐	oui	☐
Fibrose pulmonaire des deux bases :	non	☐	oui	☐

Diagnostic retenu sur la présence de :

▪ LeRoy et al. 1988 :

<u>Sclérodermie systémique cutanée diffuse</u>	☐	<u>Sclérodermie systémique cutanée limitée</u>	☐
-Raynaud débuté moins d'un an avant le début des signes cutanés	☐	-Raynaud depuis des années	☐
-Atteinte sclérodermique acrale ☐ proximale ☐		-Atteinte cutanée acrale ☐ Absente ☐	
-Crissements tendineux	☐	-Hypertension artérielle pulmonaire tardive	☐
-Pneumopathie interstitielle	☐	-Pneumopathie interstitielle	☐
-Insuffisance rénale oligurique	☐	-Névralgie du trijumeau	☐
-Atteinte gastro-intestinale	☐	-Calcinose cutanée	☐
-Atteinte myocardique	☐	-Télangiectasies	☐
-Ac anticentromère absent	☐	-Ac anticentromère	☐
-Ac anti-topoisomérase I	☐		
-Capillaroscopie : dilatation capillaire ☐ destruction capillaire ☐		-Capillaroscopie : dilatation capillaire ☐ zones désertes absentes ☐	

Raynaud : objectif ☐ subjectif ☐

Capillaroscopie de type sclérodermique : non ☐ oui ☐

Auto-anticorps spécifiques :

Anti-centomère	☐	Anti-topoisomérase 1	☐
Anti-fibrillarine	☐	Anti-fibrilline	☐
Anti-PM Scl	☐	Anti-RNA polymérase 1 ou 3	☐

Atteinte cutanée : distale ☐ proximale ☐

Sclérodermie systémique cutanée : limitée ☐ diffuse ☐

Item	Sous-item	Score
dermopathie cutanée proximale (score suffisant)	--	9
épaississement cutané des doigts (noter le score le plus élevé seulement)	-Doigts boudinés	2
	-Sclérodactylie	4
ulcères digitaux pulpaire (noter le score le plus élevé seulement)	-Ulcère digital	2
	-Cicatrice déprimée	3
angiectasies	--	2
anomalies à la capillaroscopie	--	2
hypertension pulmonaire (score maximal de 2)	-HTAP	2
	-Pneumopathie interstitielle	2
phénomène de Raynaud	--	3
auto-anticorps : anticentromère, anti-topoisomérase I ou anti-RNA polymérase III	--	3

177

5. Signes cliniques :

■ Fonctionnels :

Dyspnée : non ☐ oui ☐ I II III IV de la NYHA
 Toux sèche : non ☐ oui ☐
 Hémoptysie : non ☐ oui ☐
 Douleur thoracique : non ☐ oui ☐
 type :.....
 Lipothymie ou syncope : non ☐ oui ☐
 Reflux gastro-oesophagien : non ☐ oui ☐
 Dysphonie : non ☐ oui ☐
 Autres :.....

■ Physiques :

Hippocratisme digital : non ☐ oui ☐
 Sclérose du tronc : non ☐ oui ☐
 Wheezing : non ☐ oui ☐
 Râles crépitants : non ☐ oui ☐
 Syndrome pleural : non ☐ oui ☐ type :.....
 Auscultation cardiaque :
 normal ☐ éclat de B2 au FP ☐ souffle systolique d'IT ☐
 Signes de décompensation cardiaque droite :
 absents ☐ TVJ ☐ HPM ☐ RHJ ☐ OMI ☐ oligurie ☐
 Hypertension artérielle : non ☐ oui ☐
 IMC :

6. Biologie :

■ Auto-anticorps :

Ac antinucléaires : non ☐ oui ☐
 Ac anti-topoisomérase I : non ☐ oui ☐
 Ac anti-centromère : non ☐ oui ☐
 Ac anti-ARN polymérase III : non ☐ oui ☐
 Ac anti-fibrillarine : non ☐ oui ☐
 Ac anti PM-Scl : non ☐ oui ☐
 Autres anticorps :.....

■ Autres examens biologiques :

Vitesse de sédimentation :.....
 Polyglobulie : non ☐ oui ☐
 Hyperneutrophilie : non ☐ oui ☐
 Autres :.....

7. Electrocardiographie :

Axe du cœur :	gauche	☐	droit	☐
Aspect S ₁ Q ₃ :	non	☐	oui	☐
Hypertrophie auriculaire droite :	non	☐	oui	☐
Hypertrophie ventriculaire droite :	non	☐	oui	☐
Bloc de branche droit :	non	☐	oui	☐

8. Radiographie thoracique standard :

Syndrome interstitiel :	non ☐ oui ☐ verre dépoli ☐ “rayon de miel” ☐ nodules ☐ opacités linéaires ☐ micronodules ☐
Syndrome alvéolaire :	non ☐ oui ☐
Emphysème :	non ☐ oui ☐
Calcification :	non ☐ oui ☐
Syndrome bronchique :	non ☐ oui ☐ bronchectasie ☐ atélectasie ☐
Syndrome pleural :	non ☐ oui ☐ pleurésie ☐ pneumothorax ☐ pachypleurite ☐
Siège :	apical ☐ basal ☐ diffus ☐
Syndrome vasculaire :	non ☐ oui ☐ dilatation des artères pulm. ☐ redistribution vasc. ☐
Syndrome médiastinal :	non ☐ oui ☐ Index cardio-thoracique :..... saillie arc moyen ☐ hypertrophie VD ☐ hypertrophie OD ☐

9. Tomodensitométrie thoracique haute résolution :

Syndrome interstitiel :	non ☐ oui ☐ verre dépoli ☐ "rayon de miel" ☐ nodules ☐ opacités linéaires ☐ micronodules ☐ opacités réticulaires intralobulaires ou septales ☐
Syndrome alvéolaire :	non ☐ oui ☐
Emphysème :	non ☐ oui ☐
Calcification :	non ☐ oui ☐
Syndrome bronchique :	non ☐ oui ☐ bronchectasie ☐ atelectasie ☐
Syndrome pleural :	non ☐ oui ☐ pleurésie ☐ pneumothorax ☐ pachypleurite ☐
Siège :	apical ☐ basal ☐ diffus ☐
Syndrome vasculaire :	non ☐ oui ☐ dilatation des artères pulm. ☐ redistribution vasc. ☐
Syndrome médiastinal :	non ☐ oui ☐ adénopathies médiastinales ☐

10. Explorations fonctionnelles respiratoires :

Capacité pulmonaire totale CPT:	normale ☐	☐	☐
Capacité vitale forcée CVF:	normale ☐	☐	☐
Volume courant VT :	normale ☐	☐	☐
Volume de réserve expiratoire VRE :	normale ☐	☐	☐
Volume de réserve inspiratoire VRI :	normale ☐	☐	☐
<u>Syndrome restrictif :</u>	non ☐ oui ☐		

11. Etude de la capacité de transfert du monoxyde de carbone :

TLCO :	normale ☐	☐	☐
TLCO/Volume alvéolaire VA:	normale ☐	☐	☐
CVF/TLCO :	normale ☐	☐	☐

12. Gaz du sang :

	réalisé ☐	non réalisé ☐	
PaO ₂ :	normale ☐	☐	☐
PaCO ₂ :	normale ☐	☐	☐
SaO ₂ :	normale ☐	☐	☐
pH:	normale ☐	☐	☐

13. Test de marche de 6 minutes : réalisé ☐ non réalisé ☐
Distance parcouru :

14. Lavage broncho-alvéolaire : réalisé ☐ non réalisé ☐
Résultat :

15. Manométrie oesophagienne : réalisée ☐ non réalisée ☐
Résultat :

16. Echo-doppler cardiaque transthoracique :
Flux d'insuffisance tricuspидienne :.....
Estimation de la pression artérielle pulmonaire :.....
Etat des cavités cardiaques droites :.....

17. Cathétérisme cardiaque droit : réalisé ☐ non réalisé ☐
Résultat :

18. Chronologie :
Début des symptômes :
Diagnostic de sclérodermie systémique :.....
Début des signes respiratoires :.....
Diagnostic de l'atteinte pulmonaire :.....

19. Traitement de l'atteinte pulmonaire :

- **Mesures symptomatiques :**
- **Corticothérapie :**
Posologie :
- **Cyclophosphamide :**
Nombre de bolus :
Avec ou après corticothérapie :
- **Imurel :**
Durée :
- **Autres :**

20.Evolution :

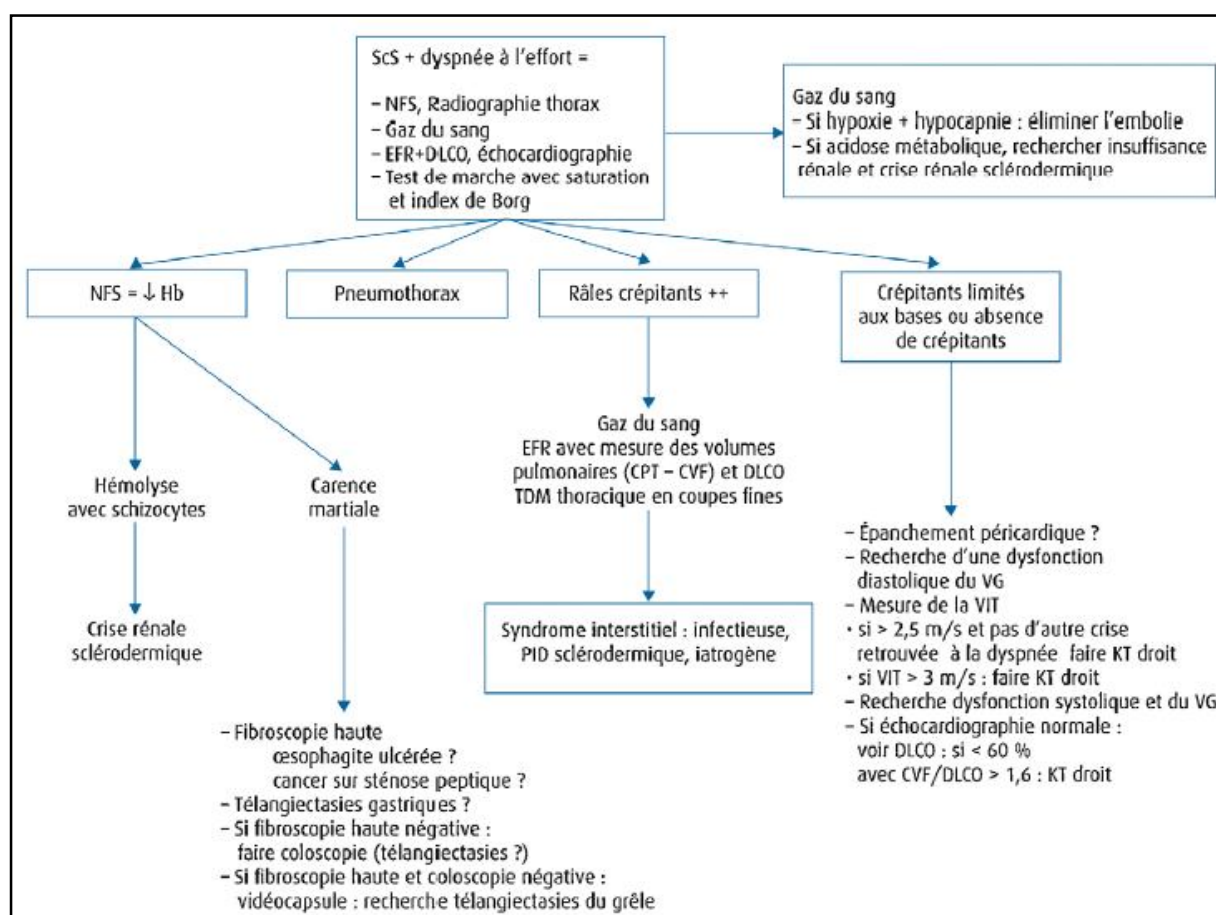
Clinique				
Radio thorax				
TDM HR				
EFR	CPT			
	CVF			
TLCO				
Test de marche de 6 minutes				
ECG				
Echo-cœur VIT				
Autres				

Annexe 2 :

Classification de la dyspnée selon la New York Heart Association (NYHA)

Stade 1	Aucune; capacité d'effort normale pour l'âge
Stade 2	Nulle au repos mais apparaissant pour des activités normales pour l'âge
Stade 3	Nulle au repos mais apparaissant pour des activités inférieures à la normale pour l'âge
Stade 4	Au moindre effort et/ou au repos

Annexe 3 : Démarche diagnostique devant une dyspnée à l'effort non fébrile chez un patient atteint de sclérodémie systémique [272]





Résumés



RESUME

Titre: Les manifestations pulmonaires de la sclérodermie systémique.

Directeur de thèse: Professeur Khalid ENNIBI

Auteur: Imane JEDDOU

Mots clés: Sclérodermie systémique, pneumopathie interstitielle, HTAP.

Objectif: La sclérodermie systémique est une connectivite rare intéressant la peau, les vaisseaux et les viscères. L'atteinte pulmonaire est fréquente et représente la principale cause de morbi-mortalité. Notre propos est de décrire les aspects cliniques et thérapeutiques de cette atteinte.

Patients et méthodes: Nous avons étudié rétrospectivement huit patients présentant une complication pulmonaire de la sclérodermie systémique hospitalisés dans le service de médecine interne-A de l'HMIMV-Rabat, entre janvier 2002 et août 2013. Nous avons analysé leurs caractéristiques cliniques, immunologiques, fonctionnelles et morphologiques.

Résultats: La fréquence de l'atteinte pulmonaire était de 57%. Celle-ci survenait en moyenne dix ans après le début de la ScS qu'elle soit diffuse ou limitée. Les patients avaient un âge moyen de 48.75 ans et étaient majoritairement des femmes. L'atteinte pulmonaire était asymptomatique dans 25% des cas et révélée par une dyspnée dans 50% des cas. Les anti-topoisomérase-I étaient positifs chez quatre patients. Cinq patients avaient un syndrome restrictif. Concernant l'étude morphologique, six patients avaient une atteinte interstitielle compliquée d'une surinfection chez une patiente, le septième patient présentait une hypertension artérielle pulmonaire alors que le huitième avait une néoplasie pulmonaire confirmée histologiquement. Le traitement de la pneumopathie interstitielle s'est fait selon trois modalités: corticothérapie, traitement immunosuppresseur ou l'association de ces deux classes thérapeutiques. Le cancer a été traité par chimiothérapie anti-néoplasique tandis que le cas d'HTAP a été adressé à un centre spécialisé.

Discussion: L'atteinte pulmonaire est sévère dans notre série, conjointement avec les données de la littérature. Etant donné le faible bénéfice du traitement, le dépistage systématique et les travaux de recherche thérapeutique constituent une pierre angulaire dans l'amélioration du pronostic de l'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique.

ABSTRACT

Title: Scleroderma lung disease.

Key words: Scleroderma, interstitial lung disease, pulmonary hypertension.

Reporter: Professor Khalid ENNIBI

Author: Imane JEDDOU

Introduction: Scleroderma is a rare systemic autoimmune disease. Pulmonary involvement is very common and considered as the leading cause of mortality. Our goal is to describe the clinical and therapeutic aspects of pulmonary manifestations of systemic sclerosis.

Patients and methods: We retrospectively studied eight patients with pulmonary manifestation of systemic sclerosis, followed in the Department of Internal Medicine-A of the HMIMV-Rabat between January 2002 and August 2013. We have studied immunological, clinical and morphological characteristics of all patients collected.

Results: Among fourteen patients with systemic sclerosis, eight had pulmonary involvement. The patients were predominantly female. Mean age was 48.75 years. Scleroderma was found to be limited in two patients and diffuse in six patients. Pulmonary involvement occurs on average ten years after the disease onset. It was asymptomatic in 25 % of cases. Dyspnea was found in 50% of cases. The anti-topoisomerase-I was positive in four patients. A restrictive syndrome was diagnosed in five patients. The morphological study showed us an interstitial lung disease in six patients with a superimposed infection in one patient, a pulmonary hypertension was diagnosed in the seventh patient and a lung cancer histologically confirmed in the last one. Treatment of ILD was based on prednisone for 2/6 patients, cyclophosphamide for 2/6 patients, and both prednisone and cyclophosphamide for the last two ones. The patient with cancer received an antineoplastic chemotherapy while the case of PAH was sent to a specialized center.

Discussion: Pulmonary involvement is serious in our study, together with data from the literature. The treatment has few benefits, that is why the routine screening and the therapeutic research work are a cornerstone in improving the prognosis of lung disease in systemic sclerosis.

ملخص

العنوان: الإضطرابات الرئوية في تصلب الجلد.

المشرف: الأستاذ خالد النبيلي.

المؤلف: إيمان جدو.

الكلمات الرئيسية: تصلب الجلد ، المرض الرئوي الخلالي ، فرط ضغط الدم الرئوي.

تمهيد: يعتبر تصلب الجلد إضام نادر يهيم الجلد، الأوعية و الأعضاء الداخلية. و تعد الإضطرابات الرئوية المترددة السبب الرئيسي للمرضية والوفيات. هدف دراستنا هو وصف الجوانب السريرية و العلاجية لهذا الإضطرابات.

المرضى و الطرق: إنها دراسة استعدادية لثمان مرضى يعانون من الاضطرابات الرئوية لتصلب الجلد، في بمصلحة الطب الباطني أ بالمستشفى العسكري الجامعي محمد الخامس بالرباط بين يناير 2002 وأغسطس 2013. و قد تمت دراسة الخصائص السريرية، المناعية، الوظائفية و المورفولوجية لهؤلاء المرضى.

النتائج: شملت الدراسة ثمانية مرضى يعانون من الإضطرابات الرئوية من أصل 14 يستجيبون لمعايير (ACR/EULAR2013) لتشخيص مرض تصلب الجلد. و قد تناولت ستة إناث و ذكرين بمتوسط عمر 48.75 سنة. كان تصلب الجلد محدود عند مريضين ومنتشر عند أربعة. تظهر الأعراض الرئوية عشرة أعوام بعد بداية المرض. كانت الأعراض غائبة في 25% من الحالات و تم تسجيل 50% من حالات ضيق التنفس. وكانت نتائج الجسم المضاد التوبوإيزوميراز-ا إيجابية لدى أربعة مرضى. تم تسجيل خمس حالات من العرض التقييدي . وأظهرت الدراسة المورفولوجية المرض الخلالي عند ست مرضى و الذي تعقد بتعفن عند إحدى المريضات، في حين أظهرت **فرط ضغط الدم الرئوي** عند مريضة واحدة و ورم أكد تشريحيًا عند مريض آخر. واستند العلاج على بريدنيزون في حالتين، سيكلوفوسفاميد عند مريضين، بينما تم الجمع بين العلاجين عند مريضين، أما المريض بالسرطان فقد خضع للعلاج الكيميائي مانع الأورام، في حين تم إرسال حالة فرط ضغط الدم الشرياني الرئوي إلى مركز متخصص.

مناقشة: كانت الإضطرابات الرئوية حادة في دراستنا على غرار الدراسات المسجلة. لهذا السبب فإن الفحص الروتيني و أعمال البحث العلاجي هم الحجر الأساس في تحسين تنبؤ أمراض الرئة المسجلة في تصلب الجلد لاسيما أن العلاج الحالي غير فعال.



Bibliographie

- [1] **Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L.** New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003;2(3):152-7.
- [2] **Servettaz A, Agard C, Tamby M, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L.** Physiopathologie de la sclérodémie systémique : état des lieux sur une affection aux multiples facettes. *Presse Med* 2006;35:1903-15.
- [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(6):1359-62.
- [4] **Barnes J, Mayes MD.** Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current Opinion in Rheumatology* 2012;24:165-70.
- [5] **McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al.** Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis and Rheumatism* 2007;57:318-26.
- [6] **Feghali-Bostwick C, Medsger Jr 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.
- [7] **Zhou X, Tan FK, Xiong M, Arnett FC, Feghali-Bostwick CA.** Monozygotic twins clinically discordant for scleroderma show concordance for fibroblast gene expression profiles. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3305-14.

- [8] **Mayes M, Lee J, Luo Jea.** Candidate genes regions associated with systemic sclerosis: a family-based association study using TdT analysis. *Arthritis Rheum* 2003;48(S227).
- [9] **Zhou X, Tan FK, Wang N, Xiong M, Maghidman S, Reveille JD, et al.** Genome-wide association study for regions of systemic sclerosis susceptibility in a Choctaw Indian population with high disease prevalence. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2585-92.
- [10] **Nietert PJ, Silver RM.** Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:520-6.
- [11] **Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al.** Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351:559-62.
- [12] **Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA.** Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1186-91.
- [13] **Jimenez SA, Derk CT.** Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004 Jan 6;140(1):37-50.
- [14] **Mouthon L.** Sclérodémie systémique : de la physiopathologie au traitement. *La revue de médecine interne* 2007;28S:S266-S272.
- [15] **Schachna L, Wigley FM.** Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(6):686-93.
- [16] **Sato S.** Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(6):503-7.
- [17] **Kahaleh MB.** Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):978-83.

- [18] **Choi JJ, Min DJ, Cho ML, Min SY, Kim SJ, Lee SS, et al.** Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:1529-33.
- [19] **Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, Ekindjian OG, Kahan A.** Nifedipine decreases sVCAM-1 concentrations and oxidative stress in systemic sclerosis but does not affect the concentrations of vascular endothelial growth factor or its soluble receptor 1. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4):R309-14.
- [20] **Del Rosso A, Distler O, Milia AF, Emanuelli C, Ibba-Manneschi L, Guiducci S, et al.** Increased circulating levels of tissue kallikrein in systemic sclerosis correlate with microvascular involvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):382-7.
- [21] **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(1):109-16.
- [22] **Herrick AL.** Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):587-96.
- [23] **Kirk TZ, Mark ME, Chua CC, Chua BH, Mayes MD.** Myofibroblasts from scleroderma skin synthesize elevated levels of collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) with two forms of TIMP-1. *J Biol Chem* 1995;270(7):3423-8.
- [24] **Claman HN.** Mast cells, endothelial cells and fibroblasts. *JAMA* 1989;262:1206-9.
- [25] **Jelaska A, Korn JH.** Role of apoptosis and transforming growth factor beta1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2230-9.

- [26] **Abraham DJ, Shiwen X, Black CM, Sa S, Xu Y, Leask A.** Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor-beta in normal and scleroderma fibroblasts. *J Biol Chem* 2000;275(20):15220-5.
- [27] **Verrecchia F, Mauviel A, Farge D.** Transforming growth factor-beta signaling through the Smad proteins: role in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:563-9.
- [28] **Holmes A, Abraham DJ, Chen Y, Denton C, Shi-wen X, Black CM, et al.** Connective tissue growth factor expression in scleroderma fibroblasts is dependent on Sp1. *J Biol Chem* 2003;278(43):41728-33.
- [29] **Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, et al.** Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2653-64.
- [30] **Denton CP, Shi-wen X, Sutton A, Abraham DJ, Black CM, Pearson JD.** Scleroderma fibroblasts promote migration of mononuclear leucocytes across endothelial cell monolayers. *Clin Exp Immunol* 1998;114(2):193-300.
- [31] **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.
- [32] **Atamas SP, White B.** Interleukin-4 in systemic sclerosis: not just an increase. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(5):658-9.
- [33] **Cotton SA, Herrick AL, Jayson MI, Freemont AJ.** TGF beta-a role in systemic sclerosis? *J Pathol* 1998;184(1):4-6.

- [34] **Brentnall TJ, Kenneally D, Barnett AJ, de Aizpurua HJ, Laolait SJ, Ashcroft R, et al.** Autoantibodies to fibroblasts in scleroderma. *J Clin Lab Immunol* 1982;8(1):9-12.
- [35] **Ronda N, Gatti R, Giacosa R, Raschi E, Testoni C, Meroni PL, et al.** Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients are internalized by fibroblasts via a caveolin-linked pathway. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1595-601.
- [36] **Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, Testoni C, Mallone R, Gabrielli A, et al.** Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1602-13.
- [37] **Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T.** Mechanisms of Disease: Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003.
- [38] **Kahari VM, Sandberg VM, Kalimo H, Vuorio T.** Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production localized scleroderma by in situ hybridization. *J Invest Dermatol* 1988;90:664-70.
- [39] **Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K.** Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol* 2000;165(11):6635-43.
- [40] **Boin F, Rosen A.** Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:165-72.
- [41] **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.
- [42] **White B.** Pathogenesis: immune aspects. In: Clements PE, Furst DJ, editors. *Systemic Sclerosis*. Williams & Wilkins; 1997. pp. 229-250.

- [43] **Hawkins RA, Claman HN, Clark RA, Steigerwald JC.** Increased dermal mast cell populations in progressive systemic sclerosis: a link in chronic fibrosis? *Ann Intern Med* 1985;102(2):182-6.
- [44] **Puzenat E, Aubin F, Humbert P.** Sclérodermie systémique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-505-A-10,2010.
- [45] **Hachulla E, Launay D.** EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-245-A-10, 2005.
- [46] **Pope JE.** The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs* 2007;67:517-25.
- [47] **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 Nov; 20(11):1892–6.
- [48] **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 1012 Italian patients. *Medicine* 2002;81:139-53.
- [49] **Bussone G, Albiero A, Mouthon L.** Sclérodermie systémique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Angéiologie 2012;7(1):1-14 [19-0660].
- [50] **Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al.** Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2243-9.
- [51] **Attar A.** Manifestations digestives de la sclérodermie systémique. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:260-4.
- [52] **Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Camilleri M.** Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1085-9.

- [53] **Marie I.** Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique. *Presse Med* 2006;35(12Pt2):1952-65.
- [54] **Miller ML:** Winners of the 2002 American College of Rheumatology Annual Slide Competition [submitted by April Chang-Miller and Mark V. Larson]. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2737-2738.
- [55] **Steen VD, Medsger TA Jr.** Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
- [56] **Launay D, Hachulla E.** Atteintes cardiaques et pulmonaires sclérodermiques. *Rev Prat* 2002;52 :1901-7.
- [57] **Steen VD, Medsger TA Jr.** Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-44.
- [58] **Meune C, Allanore Y, Devaux JY, Dessault O, Duboc D, Weber S, et al.** High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004;31:1941-5.
- [59] **Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, de Groote P, Cabane J, Carpentier P, et al.** Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: definition of a screening algorithm for early detection (the ItinerAIR-Sclerodermie Study). *Rev Med Interne* 2004;25:340-7.
- [60] **Ferri C, Emdin M, Nielsen H, Bruhlmann P.** Assessment of heart involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(3suppl29):S24-8.
- [61] **Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger 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.

- [62] **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.
- [63] **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;100:485-94.
- [64] **Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne 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;67:110-6.
- [65] **Steen VD.** Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-33.
- [66] **Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noel LH, Guillevin L, Mouthon L.** Crise rénale sclérodermique. *Press Med* 2006;35(12Pt2):1966-74.
- [67] **La Montagna G, Baruffo A, Tirri R, Buono G, Valentini G.** Foot involvement in systemic sclerosis: a longitudinal study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:248-55.
- [68] **Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, et al.** Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1088-92.
- [69] **Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Berezne A, Rannou F, Guilpain P, Revel M, et al.** Impact of digital ulcers on distability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:214-7.
- [70] **Chatterjee S. Systemic Scleroderma.** Available: <http://www.clevelandcliniced.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/systemic-sclerosis/#> Last accessed 30 November 2013.

- [71] **Steen VD.** Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.
- [72] **Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, et al.** Cexistence of antitopoisomerase I and anticentrome antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:121-7.
- [73] **Emilie S, Goulvestre C, Bérezné A, Pagnoux C, Guillevin L, Mouthon L.** Anti-ARN polymérase III antibodies and scleroderma renal crisis:evaluation of a French cohorte. *Ann Rheum Dis* 2010;69(suppl3):251.
- [74] **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.
- [75] **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.
- [76] **Ho KT, Reveille JD.** The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003;5:80-93.
- [77] **Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K.** Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001;40:1135-40.
- [78] **Francès C, Ayoub N, Barete S.** Comment reconnaître une sclérodémie. *Les sclérodémies. Rev Prat* 2002;52:1884-90.
- [79] **Fabien N, Rousset H.** Diagnostic immunologique des sclérodémies. *Pathol Biol* 2002;50:243-55.
- [80] **Laraki R, Bletry O.** Sclérodémie systémique. In : Godeau P, Herson S, Piette JC, eds. *Traité de médecine interne*. Paris : Médecine-sciences Flammarion, 1996:131-6.

- [81] **Mouthon L, Garcia De la peña-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillevin L.** Pathogénie de la sclérodémie systémique : aspects immunologiques. *Ann Med Int* 2002;15:167-78.
- [82] **Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM.** Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Brit Rheum* 1998;37:15-20.
- [83] **Jablonska S, Blaszczyk M, Jarzabek-Chorzelska M, Chorzelski T, Kolacinska-Strasz Z.** Immunological markers of the subsets of systemic scleroderma and its overlap. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1991;39:381-90.
- [84] **Harris ML, Rosen A.** Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenic role and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheum* 2003;15:778-84.
- [85] **Ulanet DB, Wigley FM, Gelber AC, Rosen A.** Autoantibodies against B23, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2003;15:85-92.
- [86] **Fernandes das Neves M, Oliveira S.** Images in clinical medicine: Scleroderma *N Engl J Med* 2011;365:842.
- [87] **Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma).** Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581–90.
- [88] **Van den Hoogen F, et al.** 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:11:1747-1755.

- [89] **Barnett AJ, Coventry DA.** Scleroderma: Clinical features, course of illness and response to treatment in 61 cases. *Med. J. Aust.* 1969;2,992-1001.
- [90] **LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr TA, et al.** Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
- [91] **LeRoy EC, Medsger Jr TA.** Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-6.
- [92] **Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M.** Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol.* 1986;13(5):911–6.
- [93] **Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr.** Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serological features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:444–451.
- [94] **Winterbauer RH.** Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1964;114:361-383.
- [95] **Mama N, Brillet PY, Nunes H, Abad S, Uzunhan Y, Brauner MW.** Poumon des maladies systémiques de l'adulte. *EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale* 2009;1-17 [Article 32-464-A-15]
- [96] **Von Notthafft A.** Neue arbeiten und anschihten uner sklerodermia. *Zentralbl Allg Pathol Anat* 1898;9:870-960.
- [97] **Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Ragh G.** European respiratory update: Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013;22:127,6-19.

- [98] **Marie I, Levesque H, Hatron PY, Dominique S, Courtois H.** Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie II. Hypertension artérielle pulmonaire isolée, cancer bronchopulmonaire, hémorragie alvéolaire. *Rev Med Interne* 1999;20:1017-27.
- [99] **Fautrel B, Aeschlimann A, Bourgeois-Droin C, Bourgeois P.** Sclérodermies. In *Maladies et syndromes systémiques*. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, Flammarion Médecine-sciences, Paris 2000:469-521.
- [100] **Marie I, Levesque H, Dominique S, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Remy-Jardin M, et al.** Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie I. Pneumopathie interstitielle chronique fibrosante. *Rev Med Interne* 1999;20:1004-16.
- [101] **Meyer OC, Fertig N, Lucas M, et al.** Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007;34:104-9.
- [102] **Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al.** The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1185-92.
- [103] **Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al.** Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:139-53.
- [104] **Lamrani F, Najah S, Alaoui FZ, Drabo A, Bouissar W, Kabli HE, et al.** Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Étude de 80 cas. *Rev Méd Interne* 2010;31:S427.
- [105] **Lamzef L, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M.** La sclérodermie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. *Rev Méd Interne* 2012;33:S149-50.

- [106] **Mayes MD, Lacey Jr JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al.** Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-55.
- [107] **Nguyen C, Bérezné A, Mestre-Stanislas C, Baubet T, Rannou F, Papelard A, et al.** Influence du sexe sur l'expression clinique, la qualité de vie, le handicap et l'humeur chez les sujets atteints de sclérodermie systémique : à propos d'une étude transversale portant sur 381 patients. *Rev Méd Interne* 2010;31,S75-S76.
- [108] **Landron C, Roy-Péaud F, Ramassamy A, Luca L, Solau-Gervais E, Roblot P.** Caractéristiques cliniques et biologiques de la sclérodermie systémique en fonction de l'âge. *Rev Méd Interne* 2010;31,S426.
- [109] **Berezne A, Valeyre D, Ranque B, Guillevin L, Mouthon L.** Intestinal lung disease associated with systemic sclerosis: what is the evidence for efficacy of cyclophosphamide? *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:271-84.
- [110] **Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Polzleitner D, Burghuber OC, et al.** Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990;176:755-9.
- [111] **Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D.** Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique. *Presse Med* 2006;35:1943-51.
- [112] **Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr.** Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994 ;37:1283-9.
- [113] **Steen VD, Lanz JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr.** Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1290-6.

- [114] **Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM.** Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989;87:525-7.
- [115] **El Khattabi W, Afif H, Moussali N, Aichane A, Abdelouafi A, Bouayad Z.** a sclérodémie: Analyse de la sémiologie radioclinique et fonctionnelle. *Revue de pneumologie clinique* 2013;69:132-138.
- [116] **ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- [117] **Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, König G, et al.** Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:400–6.
- [118] **Bolster MB, Ludwicka A, Sutherland SE, Strange C, Silver RM.** Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:743–51.
- [119] **Atamas SP, Yurovsky VV, Wise R, Wigley FM, Goter Robinson CJ, Henry P, et al.** Production of type 2 cytokines by CD8+ lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1168–78.
- [120] **Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Xiao HQ, White B.** Gene expression in bronchoalveolar lavage cells from scleroderma patients. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:549–57.
- [121] **Valentini G, Baroni A, Esposito K, Naclerio C, Buommino E, Farzati A, et al.** Peripheral blood T lymphocytes from systemic sclerosis patients show both Th1 and Th2 activation. *J Clin Immunol* 2001;21:210-7.

- [122] **Chizzolini C, Rezzonico R, Ribbens C, Burger D, Wollheim FA, Dayer JM:** Inhibition of type I collagen production by dermal fibro-blasts upon contact with activated T cells: different sensitivity to inhibition between systemic sclerosis and control fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1998;41:2039-47.
- [123] **Chizzolinin C, Parel Y, De Luca C, Tyndall A, Akesson A, Scheja A, Dayer JM:** Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2003;48:2593-604.
- [124] **Garcia de la Pena-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, Reinbolt J, Batteux F, Allanore Y, et al.** IgG reactivity with a 100-kDa tissue and endothelial cell antigen identified as topoisomerase 1 distinguishes between limited and diffuse systemic sclerosis patients. *Clin Immunol* 2004;111:241–51.
- [125] **Terrier B, Tamby MC, Camoin L, Guilpain P, Berezne A, Tamas N, et al.** Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients bind to {alpha}-enolase and are associated with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis* 2010;69:428–33.
- [126] **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;354:2667–76.
- [127] **Classen JF, Henrohn D, Rorsman F, Lennartsson J, Lauwerys BR, Wikstrom G, et al.** Lack of evidence of stimulatory autoantibodies to platelet-derived growth factor receptor in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1137–44.

- [128] **Loizos N, Lariccia L, Weiner J, Griffith H, Boin F, Hummers L, et al.** Lack of detection of agonist activity by antibodies to platelet-derived growth factor receptor alpha in a subset of normal and systemic sclerosis patient sera. *Arthritis Rheum* 2009;60:1145–51.
- [129] **Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, Ekindjian OG, Kahan A.** Acute and sustained effects of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *Am J Med* 2004;116:595–600.
- [130] **Sambo P, Jannino L, Candela M, Salvi A, Donini M, Dusi S, et al.** Monocytes of patients with systemic sclerosis (scleroderma) spontaneously release in vitro increased amounts of superoxide anion. *J Invest Dermatol* 1999;112:78–84.
- [131] **Bussone G, Mouthon L.** Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2011;11:248–255.
- [132] **Alton E, Turner-Warwick M.** Lung involvement in scleroderma. In: Black CM, Jayson MIV, eds. *Systemic sclerosis (scleroderma)*. London: John Wiley & Sons 1988:181-205.
- [133] **Black CM, du Bois RM.** Organ involvement pulmonary. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic sclerosis*. Baltimore: Williams and Wilkins 1996:299-331.
- [134] **Steen V.** Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:97-9.
- [135] **Diot E, Diot P, Valat C, Boissinot E, Asquier E, Lemarie E, et al.** Predictive value of serum III procollagen for diagnosis of pulmonary involvement in patients with scleroderma. *Eur Respir J* 1995;8:1559-65.
- [136] **Avila JJ, Lympny PA, Pantelidis P, Welsh KI, Black CM, du Bois RM.** Fibronectin gene polymorphisms associated with fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:106-12.

- [137] **Owens GR, Fino GJ, Herbert DL, Steen VD, Medsger TA, Pennock BE, et al.** Pulmonary function in progressive systemic sclerosis: comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983;84:546-50.
- [138] **Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, Haslam PL, Corrin B, Addis B J, et al.** Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CTscan, bronchoalveolar lavage and 99m Tc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989 ; 83:403-14.
- [139] **Seely JM, Jones LT, Wallace C, Sherry D, Effmann EL.** Systemic sclerosis: using high-resolution CT to detect lung disease in children. *AJR* 1998;170:691-7.
- [140] **Wechsler RJ, Steiner RM, Spirn PW, Rubin S, Salazar AM, Shah R, et al.** The relationship of thoracic lymphadenopathy to pulmonary interstitial disease in diffuse and limited systemic sclerosis: CT findings. *AJR* 1996;167:101-4.
- [141] **Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA Jr.** Pulmonary involvement in systemic sclerosis (sleroserma). *Arthritis Rheum* 1985;28:759-67.
- [142] **Borg G.** Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium Series* 1976;28:39–47.
- [143] **Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, Furst DE, Elashoff RM, Tashkin DP, et al.** Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1909-17.
- [144] **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.

- [145] **Johnson DA, Drane WE, Curran J, Cattau EL Jr, Ciarleglio C, Khan A, et al.** Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis. A complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration? *Arch Intern Med* 1989;149:589-93.
- [146] **Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, et al.** Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;45:346-54.
- [147] **Troshinsky MB, Kane GC, Varga J, Cater JR, Fish JE, Jimenez SA, et al.** Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994;121:6-10.
- [148] **Desai SR, Veeraghavan 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.
- [149] **Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al.** Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1248-54.
- [150] **Hachulla E, Launay D, De Grrote P, Moranne O, Tillie-Leblond I, Seguy D, Hatron P-Y.** Les défaillances viscérales graves de la sclérodémie systémique. *EMC Réanimation* 2005;14:576-586.
- [151] **Mouthon L, Agar C, Gracia-de-la-Pena-Lafebvre P, Guillevin L:** Traitement de fond de la sclérodémie systémique : quelles perspectives. *Ann Med Interne* 2002;153:265-75.
- [152] **Steen VD, Owens GR, Redmond C, Rodnan GP, Medsger TA :** The effect of D-penicillamine on pulmonary findings in sytemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985;28:882-8.

- [153] **Steen VD, Blair S, Medsger TA:** The toxicity of D- penicillamine in sytemic sclerosis. *Ann Interne Med* 1986;104:699-705.
- [154] **Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al.** High-dose versus low-dose D- penicillamine in early diffuse sytemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:1194-203.
- [155] **Granstein RD, Flotte TJ, Amento EP:** Interferons and collagen production. *J Invest Dermtol* 1990;95:S75.
- [156] **Rosenbloom J, Feldman G, Freundlich B, Jiminez SA:** Inhibition of excessive scleroderma fibroblasr collagen production by recombinant g-interferon: association with a coordinate decrease in type I and III procollagen messenger RNA levels. *Arthr Rheum* 1986;29:851-6.
- [157] **Polisson RP, Gilkeson GS, Pyun EH, Pisetsky DS, Smith EA, Simon LS:** A mulicenter trial of recombinant human interferon gamma in patients with systemic sclerosis: effects on cutaneous fibrosis and interleukin 2 receptor levels. *J Rheum* 1996;23:654-8.
- [158] **Black CM, Silman AJ, Herrick AI, Denton CP, Wilson H, Newman J, et al:** Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:299-305.
- [159] **Durant S, Duval D, Homo-Delarche F:** Factors involved in the control of fibroblast proliferation by glucocortcoids: a review. *Endocr Rev* 1986;7:254-69.
- [160] **Mouthon L, Bérezné A, Guillevin L, Valeyre D.** Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respiratory Medicine* 2010;104:S59-S69.

- [161] **Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al.** Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 838–844
- [162] **White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA.** Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 947-54.
- [163] **Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE et al.** Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
- [164] **Berezne A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D et al.** Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol*, 2008;35:1064-72.
- [165] **Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC.** Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999;18(6):455-61.
- [166] **Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al.** Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130: 30–6.
- [167] **Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP.** Mycophenolate mofetil as first line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1005–8.
- [168] **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.

- [169] **Tyndall A, Gratwohl A.** Immune ablation and stem-cell therapy in autoimmune disease: Clinical experience. *Arthritis Res* 2000;2:276-80.
- [170] **Schachna L, Medsger Jr TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al.** Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3954e61.
- [171] **Denton CP, Merkel PA, Furst DE, Khanna D, Emery P, Hsu VM, et al.** Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):323e33.
- [172] **Azuma A.** Shared mechanisms of lung injury and subsequent fibrosis: role of surfactant proteins in the pathogenesis of interstitial pneumonia in Hermansky-Pudlak Syndrome. *Intern Med* 2005;44(6):529e30.
- [173] **Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al.** High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2229e42.
- [174] **Saggar R, Khanna D, Mayes MD, et al.** Open labeled study of imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of systemic sclerosis- associated active interstitial lung disease (SSc-ILD): preliminary results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A3991.
- [175] **Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al.** Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 271–280.
- [176] **Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al.** Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: Suppl. 71, S17–S22.

- [177] **Becker MO, Bruckner C, Scherer HU, et al.** The monoclonal anti- CD25 antibody basiliximab for the treatment of progressive systemic sclerosis: an open-label study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1340–1341.
- [178] **Gupta R, Thabab MM.** Management of interstitial lung disease in scleroderma. *Indian J Rheum* 2007 (2);1:23–30
- [179] **Galié N, Hoeoer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.** ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009;30:2493-537.
- [180] **Simonneau G et al.** Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
- [181] **Hachulla E, Launay D, Le Pavec J, Mouthon L, Guillevin L, De Groote P.** Hypertension artérielle pulmonaire et sclérodémie systémique: les pièges. *Presse Med* 2011;40:1546-1553.
- [182] **Launay D, Humbert M, Hachulla E.** Hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique. *Presse Med.* 2006;35:1929-37.
- [183] **Mouthon L, Guillevin L, Humbert M.** Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? *Eur Respir J*, 2005;26(6):986-8.
- [184] **Dorfmüller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Müller KM, et al.** Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol.* 2007;38(6):893-902.
- [185] **Agard C, Haloun A, Hamidou MA.** Pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis in 2008. *J Mal Vasc.* 2009 Feb;34(1):7-15.

- [186] **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(9):1023-1030.
- [187] **Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al.** Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3792-800.
- [188] **Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, et al.** French PAH-SSc Network. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest.* 2009;136(5):1211-9.
- [189] **Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Nunes H, Garcia G, Simonneau G.** Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *Rev Med Interne* 2002;23:41-54.
- [190] **Barst R, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka M, Olschewski H, et al.** Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40S-47S.
- [191] **Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Michon- Pasturel U, Hebbar M, Queyrel V, et al.** Dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique : étude d'une cohorte de 67 patients. *Rev Med Interne* 2001;22:819-29.
- [192] **Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al.** High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):284-91.
- [193] **MacLaughlin V, Rich S.** Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:575-634.

- [194] **Chapin R, Hant FN.** Imaging of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 Aug;39(3):515-46.
- [195] **Vachiéry JL, Coghlan G.** Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Resp Rev* 2009;18:162-9.
- [196] **Steen V, Medsger TA Jr.** Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):516-22.
- [197] **Hachulla E.** Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie systémique. *Rev Med Interne* 2004;25:195-200.
- [198] **de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al; ItinerAIR-Scleroderma Investigators.** Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):31-6.
- [199] **Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al; Itinér AIR-Sclérodermie Study Group.** The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1831-9.
- [200] **Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al.** Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):3105-11.
- [201] **Guillinta P, Peterson KL, Ben-Yehuda O.** Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22:401-15.
- [202] **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.

- [203] **Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al.** Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–350.
- [204] **Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celermajer D.** Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J* 2007;37:485-94.
- [205] **Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
- [206] **Vachiery JL, Coghlan G.** Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 162–169.
- [207] **Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, et al.** Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 8–18.
- [208] **Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al.** Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013 Dec;65(12):3194-201.
- [209] **Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT.** Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2347-50.
- [210] **Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al.** High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006 Sep;33(9):1789-801.
- [211] **Farber HW, Loscalzo J.** Mechanismes of disease: pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65.

- [212] **Humbert M, Sitbon O, Simonneau G.** Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
- [213] **Provencher S, Herve P, Jaïs X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al.** Deleterious effects of β -blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*. 2006; 130: 120-6.
- [214] **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.
- [215] **Hachulla E, Humbert M.** Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Rev Rhum* 2007;74:765-773.
- [216] **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. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 425-34.
- [217] **Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P et al.** Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 780-8.
- [218] **Faber CN, Yousem SA, Dauber JH, Griffith BP, Hardesty RL, Parasis IL.** Pulmonary capillary hemangiomatosis. A report of three cases and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 808-13.
- [219] **Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Goullard L, Onimus T, Robin S et al.** Aerosolized iloprost in CREST syndrome related pulmonary hypertension. *J Rheumatol*. 2001; 28: 2252-6.
- [220] **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.

- [221] **Galié N, Rubin LJ, Horper 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 Jun. 21, 371, 2093-10.
- [222] **Galié N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.** Corrigendum to: 'Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension' [*European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537]. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J* (2011) 32 (8): 926.
- [223] **Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al.** Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
- [224] **Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F.** Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1412-3.
- [225] **Schermuly RT, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, Sydykov A et al.** Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2811-21.
- [226] **Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG.** Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest*. 2004; 126: 1330-6.
- [227] **Kyndt X, Hebbar M, Queyrel V, Hachulla E, Hatron PY, Devulder B.** Sclérodémie systémique et cancer. Recherche de facteurs prédictifs de cancer chez 123 patients sclérodémiques. *Rev Med Interne* 1997;18:528-532.
- [228] **Wooten M.** Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008;101:59–62.

- [229] **Zatuchni J, Campbell WN, Zarafonettis CJD.** Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar ("alveolar-cell") carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1953; 6:1147-58.
- [230] **Zhang JQ, Wan YN, Peng WJ, Yan JW, Li BZ, Mei B, et al.** The risk of cancer development in systemic sclerosis : A meta-analysis. *Cancer Epidemiology* 2013 Oct;37(5):523-7.
- [231] **Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al.** Lung cancer in scleroderma : Results from an italian rheumatologic center and review of the littérature. *Autoimmunity reviews* 2013;12:374-379.
- [232] **Friedman GD, Jiang SF, Udaltsova N, Quesenberry Jr CP, Chan J, Habel LA.** Epidemiologic evaluation of pharmaceuticals with limited evidence of carcinogenicity. *Int J Cancer* 2009;125:2173–8.
- [233] **LeandroMJ, Isenberg DA.** Rheumatic diseases and malignancy—is there an association? *Scand J Rheumatol* 2001;30:185–8.
- [234] **Caldwell DS, McCallum RM.** Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986;70:385–417.
- [235] **Anaya JM, Shoenfeld Y, Cervera R.** Facts and challenges for the autoimmunologist. Lessons from the second Colombian autoimmune symposium. *Autoimmun Rev* 2012;11:249–51.
- [236] **Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sánchez-Castañón M, López-Hoyos M, et al.** Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: A retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011;10:490–4.
- [237] **Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P.** Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case–control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:551–3.

- [238] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The impact of smoking on diseases and the benefits of smoking reduction. http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/chapter7.pdf accessed November, 2013.
- [239] **Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A.** Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;11:84–7.
- [240] **Rothfield N, Kurtzman S, Vasques-Abal D, Charron C, Daniels L, Greenberg B.** Association of antitopoisomerase 1 with cancer. *Arthritis Rheum* 1992;35:724.
- [241] **Roumm AD, Medsger Jr TA.** Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985;28:1336–40.
- [242] **Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P.** Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:460–4.
- [243] **Daniels CE, Jett JR.** Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:431–7.
- [244] **Talbott JH, Barrocas M.** Progressive systemic sclerosis and malignancy, pulmonary and non-pulmonary. *Medicine* 1979;58:182-207.
- [245] **Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A.** Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998;57:682–6.
- [246] **Sakkas LI, Moore DF, Akritidis NC.** Cancer in families with systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 1995;310:223–5.
- [247] **Diot E, Lesire V, Guilmot JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, et al.** Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case–control study. *Occup Environ Med* 2002;59:545–9.
- [248] **Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al.** Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809–1815.

- [249] **Iikuni N, Kitahama M, Ohta S, et al.** Evaluation of Pneumocystis pneumonia infection risk factors in patients with connective tissue disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 282–288.
- [250] **Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L.** Systemic sclerosis- associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108: 268-82.
- [251] **Ward MM, Donald F.** Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum* 1999;42:780-9.
- [252] **Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, Furst DE, Elashoff RM, Tashkin DP, Roth MD.** Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1909-17.
- [253] **Mouthon L, Mestre C, Poiraudau S, Berezné A, Marchand C, Guilpain P et al.** Low vaccination rate among systemic sclerosis patients. Annual European Congress of Rheumatology. EULAR 2008 Paris, France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:363.
- [254] **Bjerke RD, Tashkin DP, Clements PJ, et al.** Small airways in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med* 1979; 66: 201–209.
- [255] **Kostopoulos C, Rassidakis A, Sfikakis PP, et al.** Small airways dysfunction in systemic sclerosis. A controlled study. *Chest* 1992;102: 875–881.
- [256] **Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K, et al.** Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 173–181.
- [257] **Thompson AE, Pope JE.** A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1320–1323.

- [258] **Taormina VJ, Miller WT, Geftter WB, et al.** Progressive systemic sclerosis subgroups: variable pulmonary features. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 277–285.
- [259] **Yoon J, Finger DR, Pina JS.** Spontaneous pneumothorax in scleroderma. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 207–209.
- [260] **Maddern GJ, Horowitz M, Jamieson GG, et al.** Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 922–926.
- [261] **Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, et al.** Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 241–249.
- [262] **Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, et al.** Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: amulticenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1829–1837.
- [263] **Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al.** Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373–381.
- [264] **TashkinDP, Elashoff R, Clements PJ, et al.** Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026–1034.
- [265] **Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al.** Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1851–1856.
- [266] **Bedrossian CW, Sussman J, Conklin RH, et al.** Azathioprineassociated **interstitial** pneumonitis. *Am J Clin Pathol* 1984; 82:148–154.

- [267] **Calore EE, Cavaliere MJ, Perez NM, et al.** Skeletal muscle pathology in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 2246–2249.
- [268] **Ringel RA, Brick JE, Brick JF, et al.** Muscle involvement in the scleroderma syndromes. *Arch Intern Med* 1990; 150:2550–2552.
- [269] **Chausow AM, Kane T, Levinson D, et al.** Reversible hypercapnic respiratory insufficiency in scleroderma caused by respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 142–144.
- [270] **Pugazhenthii M, Cooper D, Ratnakant BS, et al.** Hypercapnic respiratory failure in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 43–46.
- [271] **Aguayo SM, Richardson CL, Roman J.** Severe extrapulmonary thoracic restriction caused by morphea, a form of localized scleroderma. *Chest* 1993;104:1304–1305.
- [272] **Hachulla E, Bervar JF, Launay D, Lamblin N, Perez T, Mouthon L, et al.** Dyspnée à l’effort chez le patient atteint de sclérodermie systémique : du symptôme au diagnostic étiologique. *Presse Med.* 2009; 38: 911–926.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأبأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جأع علاصحة مريض هدي في الأول.
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأبأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأبأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 246

سنة : 2013

الإضطرابات الرئوية لتصلب الجلد
(بصدد 08 حالات مع استعراض الأدبيات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: إيمان جدو

المرددة في: 03 مارس 1989 بالقيطرة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تصلب الجلد - المرض الرئوي الخلالي - فرط ضغط الدم الرئوي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: جيلالي شعري

أستاذ في الطب الباطني

السيد: خالد النيني

أستاذ في الطب الباطني

السيدة: مونة معمور

أستاذة في الطب الباطني

السيد: علي أبو زاهير

أستاذ في الطب الباطني

السيدة: حنان الوزاني

أستاذة في أمراض الجهاز التنفسي