



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE  
RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 249

# SCLERODERMIE SYSTÉMIQUE : ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

PAR

**Monsieur Bilal GORFTI**

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Sclérose systémique, Sclérodermie, Étiopathogénie, Diagnostic, Traitement.

## **Membres du Jury :**

**Monsieur Rachid HADEF**

Professeur d'Immunologie

**Monsieur Abdelhamid ZRARA**

Professeur d'Immunologie

**Monsieur Hafid ZAHID**

Professeur d'Hématologie et d'Immunologie-Hématologie

**Monsieur Jira MOHAMED**

Professeur de la Médecine Interne.

**Président du jury**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

بسم الله الرحمن الرحيم



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة الآية 15

صدق الله العظيم



---

# *Liste des professeurs*

---





ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE  
RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE



**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  
2013 \_ 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI

**ORGANISATION DECANALE :**

- **Doyen**  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- **Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines**  
*Professeur Amal THIMOU*
- **Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
*Professeur Taoufiq DAKKA*
- **Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
*Professeur Younes RAHALI*
- **Secrétaire Général**  
*Mr. Mohamed KARRA*

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- **Chef du Service des Affaires Administratives**  
*Mr. Abdellah KHALED*
- **Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats**  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOUL*
- **Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages**  
*Mr. Najib MOUNIR*
- **Chef du service des Finances**  
*Mr. Rachid BENNIS*
- **Chef du Service Informatique**  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

#### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

#### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

#### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des

#### **Orangers Rabat**

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat  
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de

#### **Pharmacovigilance**

#### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### **Mars 1994**

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la  
FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER-RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique – *Doyen de la FMPR*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

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. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilal  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie V-D chargé Aff Acad. Est.  
Chirurgie Générale Directeur de l' ERPPLM

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie Directeur HM Avicenne-Marrakech

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilal\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
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  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab

Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique

Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 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. KARBOUBI Lamy  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
 Médecine Aéronautique

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Biochimie- Chimie  
 Chirurgie pédiatrique

Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. ER-RAJÏ Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-orthopédie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir

#### **L'UM6SS**

Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
 Pr. CHAIB Ali\*

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de*

Toxicologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique et Bromatologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M.*

#### **CV**

Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI NIZARE  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUÏ Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAÏCHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*

Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Traumatologie orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

### **JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
 Pr. BOUCHIKH  
 Pr. EL KABBAJ Driss\*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale\*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JEAIDI Anass\*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Mohammed Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSI Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIE NE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

### **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

## **SEPTEMBRE 2021**

|                                    |                                           |
|------------------------------------|-------------------------------------------|
| Pr. ABABOU Karim*                  | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*        | Oncologie Médicale                        |
| Pr. ATOUF OUAFA                    | Immunologie                               |
| Pr. BAKALI Youness                 | Chirurgie Générale                        |
| Pr. BAMOUS Mehdi*                  | CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE               |
| Pr. BELBACHIR Siham                | Psychiatrie                               |
| Pr. BELKOUCH Ahmed*                | Médecine des Urgences et des Catastrophes |
| Pr. BENNIS Azzelarab*              | Traumatologie-Orthopédie                  |
| Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham          | Génétique                                 |
| Pr. DOUMIRI Mouhssine              | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. EDDERAI Meryem*                | Radiologie                                |
| Pr. EL KTAIBI Abderrahim*          | Anatomie Pathologique                     |
| Pr. EL MAAROUFI Hicham*            | Hématologie Clinique                      |
| Pr. EL OMRI Naoual*                | Médecine Interne                          |
| Pr. EL QATNI Mohamed*              | Médecine Interne                          |
| Pr. FAHRY Aicha*                   | Pharmacie Galénique                       |
| Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina* | Néphrologie                               |
| Pr. IKEN Maryem*                   | Parasitologie                             |
| Pr. JAAFARI Abdelhamid*            | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. KHALFI Lahcen*                 | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. KHEYI Jamal*                   | Cardiologie                               |
| Pr. KHIBRI Hajar                   | Médecine Interne                          |
| Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae         | Radiologie                                |
| Pr. LABOUDI Fouad                  | Psychiatrie                               |
| Pr. LAHKIM Mohamed*                | Radiologie                                |
| Pr. MEKAOUI Nour                   | Pédiatrie                                 |
| Pr. MOJEMMI Brahim                 | Chimie Analytique                         |
| Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad      | Neurochirurgie                            |
| Pr. SATTE AMAL*                    | Neurologie                                |
| Pr. SOUHI Hicham*                  | Pneumo-phtisiologie                       |
| Pr. TADLAOUI Yasmina*              | Pharmacie Clinique                        |
| Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*         | Virologie                                 |
| Pr. ZAHID Hafid*                   | Hématologie                               |
| Pr. ZAJJARI Yassir*                | Néphrologie                               |
| Pr. ZAKARYA Imane*                 | Pharmacognosie                            |

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

|                                |                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie                                                     |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-Chimie                                                |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                                                   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine                                               |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie                                                   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                                          |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                                                  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                                                   |

### **PROFESSEURS HABILITES :**

|                                  |                                              |
|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Pr. AANNIZ Tarik                 | Microbiologie et Biologie moléculaire        |
| Pr. BENZEID Hanane               | Chimie                                       |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-Chimie                             |
| Pr. CHERGUI Abdelhak             | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass               | Chimie Analytique                            |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha          | Physiologie                                  |
| Pr. EL JASTIMI Jamila            | Chimie                                       |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Histologie-Embryologie                       |
| Pr. LAZRAK Fatima                | Chimie                                       |
| Pr. LYAHYAI Jaber                | Génétique                                    |
| Pr. OUADGHIRI Mouna              | Microbiologie et Biologie                    |
| Pr. RAMLI Youssef                | Chimie Organique Pharmaco-Chimie             |
| Pr. SERRAGUI Samira              | Pharmacologie                                |
| Pr. TAZI Ahnini                  | Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )    |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Eau, Environnement                           |

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Le Doyen*



---

# *Dédicaces*

---



*À ALLAH,*

*Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux,*

*Merci pour la vie, la famille et la santé.*

*A mes chers parents*  
*Mohammed Gorfti et Khira El Maadadi*

*Je tenais à prendre un moment pour vous remercier du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*Votre amour, votre soutien et votre dévouement ont été inestimables tout au long de ma vie.*

*Vous avez été mes guides, mes confidents et mes plus grands supporters, et je suis tellement reconnaissant de vous avoir à mes côtés.*

*Vos conseils sages et vos encouragements m'ont aidé à surmonter les défis et à poursuivre mes rêves avec passion et détermination.*

*Je réalise que tout ce que vous avez fait pour moi n'a pas été facile, et j'apprécie énormément les sacrifices que vous avez faits pour me donner les meilleures opportunités.*

*Votre travail acharné et votre dévouement ont été une source d'inspiration constante pour moi. Je suis également reconnaissant de l'éducation solide que vous m'avez offerte, et des valeurs que vous m'avez inculquées.*

*Merci, chers parents, pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi.*

*Puisse Allah, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

## *A mes chers frères, Youssef, Zouhair, Oussama et ma chère sœur Malak*

*Je veux que vous sachiez à quel point je suis fier d'être votre frère. Vous m'avez aidé à grandir et à m'épanouir en me montrant l'exemple, en me conseillant et en me soutenant. Je suis honoré de vous avoir à mes côtés et de partager cette relation fraternelle exceptionnelle avec vous. Qu'Allah renforce et perpétue ce lien fraternel encore et encore et nous préserve toujours solidaire et unis.*

## *A la mémoire de mes grands-parents*

*Que leurs âmes reposent en paix*

## *A toute la famille*

*Je tiens à exprimer ma gratitude pour votre soutien inconditionnel et votre amour constant.*

*Le lien qui nous unit est précieux, et je suis reconnaissant d'avoir une famille aussi merveilleuse.*

*Je ne serais pas où je suis aujourd'hui sans vous.*

*Merci infiniment.*

*A mes amis et collègues, Taha, Zakaria, Youssef,  
Yassine, Ilyass, Salim, Idriss, Abderrahman,  
Mohamed, Omar, Hamza...*

*Notre parcours ensemble a été un élément essentiel de ma réussite.*

*Votre soutien, Vos encouragements, nos échanges intellectuels et notre entraide  
mutuelle ont rendu les moments d'étude plus agréables et productifs.*

*Je souhaite dédier ce modeste travail à vous tous, et je vous souhaite beaucoup de  
réussite et de bonheur, tant dans votre carrière professionnelle que dans votre vie  
personnelle.*



---

# *Remerciements*

---



*A notre maître et président de jury  
Monsieur Hadeef Rachid,  
Professeur d'immunologie.*

*Nous vous prions d'accepter ce témoignage de notre gratitude profonde pour l'immense honneur que vous nous faites en présidant notre thèse. Votre expertise et vos qualités humaines font de vous un modèle et une référence pour tous les futurs médecins. Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne à travers ce travail.*

*A notre maître et rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur Zrara Abdelhamid,  
Professeur d'immunologie.*

*Je n'ai pas hésité un instant à vous solliciter pour encadrer mon travail de thèse. Votre expertise, votre disponibilité et votre soutien inconditionnel ont été essentiels dans la réalisation de ce travail. Je souhaite vous témoigner mon profond respect, ainsi que mon infinie reconnaissance et admiration.*

*À notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur Zahid Hafid  
Professeur d'immunohématologie.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour l'honneur que vous nous accordez en acceptant de juger ce travail. Nous sommes profondément touchés par votre bienveillance, votre accueil chaleureux et votre aide précieuse. Je souhaite vous présenter à travers ce travail mon témoignage de mon profond respect et ma haute considération.*

*À notre maître et juge de thèse  
Monsieur Jira Mohamed  
Professeur de médecine interne.*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur que vous me faites en faisant partie du jury de ma thèse. Je suis extrêmement reconnaissant de votre spontanéité et de votre amabilité. Je tiens à exprimer à travers ce travail ma profonde reconnaissance ainsi que le témoignage de mon grand respect envers  
vous*



---

# *Liste des abréviations*

---



## Liste des abréviations

**ScS** : Sclérose systémique.

**ScScl** : Sclérose systémique cutanée limitée.

**ScScd** : Sclérose systémique cutanée diffuse.

**ACR** : American College of Rheumatology.

**EULAR** : European League Against Rheumatism.

**PID** : Pneumopathie interstitielle diffuse.

**HTAP** : Hypertension artérielle pulmonaire.

**LES** : Lupus érythémateux systémique.

**PM** : Polymyosite.

**DM** : Dermatomyosite.

**MCP** : métacarpo-phalangienne.

**IPP** : interphalangienne proximale.

**IL** : Interleukine

**EndoMT** : Transition endothélio-mésenchymateuse.

**IFN** : Interférons

**TGF- $\beta$**  : Transforming growth factor.

**PDGF** : Platelet-derived growth factor.

**HLA** : Human Leukocyte Antigen.

**ATA** : anticorps anti-topoisomérase I.

**NK** : Cellules natural killer.

**TLR** : Toll-like receptors.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**LB** : Lymphocytes B.

**LT** : Lymphocytes T.

**DRO** : Dérivés réactifs de l'oxygène.

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor.

**ET-1** : Endothéline-1.

**CPE** : Cellules progénitrices endothéliales.

**CE** : Cellules endothéliale.

**ICAM-1** : InterCellular Adhesion Molecule 1.

**GLYCAM1** : Glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1.

**EndMT** : Transition endothélio-mésenchymateuse.

**vWF** : Facteur de von Willebrand.

**TEM** : Transition épithélio-mésenchymateuse.

**CTGF** : Facteur de croissance du tissu conjonctif.

**CRS** : Crise rénale sclérodermique.

**NO** : Monoxyde d'azote.

**UD** : Ulcère digital.

**CCL18** : C-C Motif Chemokine Ligand 18.

**CXCL4** : C-X-C motif Chemokine Ligand 4.

**CD** : Cluster de différenciation.

**DC** : Dendritic cell.

**TNF $\alpha$**  : Tumor necrosis factor alpha.

**MCPI** : Monocyte chemoattractant protein 1.

**Th** : T helper lymphocytes.

**Treg** : Lymphocytes T régulateurs.

**BAFF** : B cell activating factor.

**$\alpha$ -SMA** : Alpha-actine musculaire lisse.

**MEC** : matrice extracellulaire.

**BIM** : Bcl-2 interacting mediator of cell death.

**Bcl-xL** : B-cell lymphoma-extra-large.

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité.

**ROS** : Espèces réactives de l'oxygène.

**PF4** : Platelet factor 4.

**PR** : Phénomène de Raynaud.

**RGO** : Reflux gastro-œsophagien.

**SIO** : Sphincter inférieur de l'œsophage.

**HP** : Helicobacter pylori.

**TDM** : Tomodensitométrie.

**SIBO** : Small intestinal bacterial overgrowth.

**EFR** : Exploration fonctionnelle respiratoire.

**VEMS** : Volume expiratoire maximal par seconde.

**CVF** : Capacité Vitale Forcée.

**DLCO** : capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

**TDM-HR** : Tomodensitométrie haute résolution.

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique.

**ECG** : Électrocardiogramme.

**NT-proBNP** : N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé.

**PAPs** : pression artérielle pulmonaire systolique.

**VIT** : Vitesse d'insuffisance tricuspide.

**POD** : Pression de l'oreillette droite.

**IRC** : Insuffisance rénale chronique.

**ANCA** : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

**Anti-MPO** : antimyéloperoxydase.

**SCR** : Syndrome cardio-rénal.

**IVG** : Insuffisance ventriculaire gauche.

**IVD** : Insuffisance ventriculaire droite.

**OAP** : Œdème aigu pulmonaire.

**HTA** : Hypertension artérielle.

**RNP** : Ribonucléoprotéine.

**Anti-Scl-70** : Antitopoisomérase I.

**AVC** : Accident vasculaire cérébral.

**ANA** : Anticorps antinucléaires.

**NOR** : nucleolus organizing region.

**CENP** : Centromere protein.

**Anti-U3-RNP** : Anti-fibrillarine.

**MSA** : Myositis specific autoantibodies.

**MAA** : Myositis-associated antibodies.

**PDE5** : Phosphodiesterase de type 5.

**PEC** : Prise en charge.

**ATB** : Antibiotique.

**SLS** : Scleroderma Lung Study.

**ECR** : Essai contrôlé randomisé.

**GCSH** : Greffe de cellules souches hématopoïétiques.

**MMF** : Mycophénolate mofétil.

**mRSS** : Score cutané de Rodnan modifié

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**ARMM** : Antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

**FDA** : Food and Drug Administration.

**sGC** : guanylate cyclase soluble.

**TV** : Tachycardie ventriculaire.

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.

**IPP** : Inhibiteurs de la pompe à protons.

**GCSI** : Gastroparesis Cardinal Symptoms Index.

**TENS** : Neurostimulation électrique transcutanée.

**TMF** : Transplantation de microbiote fécal.

**SB** : *Saccharomyces boulardii*.

**IgIV** : immunoglobulines intraveineuses.

**SNS** : Stimulation des nerfs sacrés.

**ACG** : American College of Gastroenterology.

**NTP** : Neurostimulation tibiale postérieure.

**ARA II** : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

**PA** : Pression artérielle.

**PAM** : Pression artérielle moyenne.

**PO** : Per-os

**SRA** : Système rénine-angiotensine.

**CI** : contre-indication.

**IV** : Intra-veineux.

**IRA** : Insuffisance rénale aigue.

**EP** : Échange plasmatique.

**LDH** : Lacticodéshydrogénase.



---

# *Liste des illustrations*

---



## Liste des tableaux :

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Critères de classification de la sclérodermie selon l'American Rheumatism Association 1980. ....    | 10 |
| Tableau 2 : Classification de la sclérodermie selon LeRoy et al 1988.....                                       | 10 |
| Tableau 3 : Classification des sclérodermies selon Leroy et Medsger 2001 :.....                                 | 12 |
| Tableau 4 : Critères de classification ACR/EULAR 2013 de la sclérodermie systémique. ....                       | 13 |
| Tableau 5 : Gènes à risque non HLA associés à la ScS.....                                                       | 18 |
| Tableau 6 : Régulation épigénétique dans la pathogenèse de la ScS. ....                                         | 19 |
| Tableau 7 : Facteurs environnementaux impliqués dans la ScS :.....                                              | 20 |
| Tableau 8 : Prévalence et incidence de la ScS publiées depuis 2010 [111].....                                   | 30 |
| Tableau 9 : Résumé de la sensibilité et de la spécificité des anticorps dans la ScS [217].....                  | 54 |
| Tableau 10 : Résumé des associations cliniques et des pronostics des auto-anticorps dans la ScS [217].<br>..... | 57 |
| Tableau 11 : Etats sclérodermiformes et pseudo-sclérodermies. [241] .....                                       | 60 |
| Tableau 12 : Traitement de la pneumopathie interstitielle dans la ScS [263] : .....                             | 69 |

## Liste des figures :

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Plaque commémorant Carlo Curzio à Naples, Italie.....                                            | 5  |
| Figure 2 : Classification en sclérose systémique cutanée limitée et diffuse selon LeRoy et al (1988) .      | 11 |
| Figure 3 : Syndrome de CREST.....                                                                           | 11 |
| Figure 4 : Classification de la sclérodermie débutante selon LeRoy et Medsger 2001 .....                    | 12 |
| Figure 5 : Schéma simplifié montrant les principaux évènements impliqués dans la pathogenèse de la ScS..... | 15 |
| Figure 6 : Rôle de la vasculopathie comme pont entre les anomalies immunitaires et la fibrose [45].         | 23 |
| Figure 7 : Synthèse de la physiopathologie de la ScS [104]: .....                                           | 28 |
| Figure 8 : Phase syncopale [120].....                                                                       | 33 |
| Figure 9 : Phase asphyxique [121]. .....                                                                    | 33 |
| Figure 10 : Capillaroscopie périunguéeale [125] .....                                                       | 34 |
| Figure 11 : phase initiale oedémateuse des doigts .....                                                     | 35 |
| Figure 12 : visage sclérodermique.....                                                                      | 35 |
| Figure 13 : Score de Rodnan modifié. ....                                                                   | 36 |
| Figure 14 : Ulcère digital ischémique dans la sclérose systémique. ....                                     | 36 |
| Figure 15 : Télangiectasies de la main.....                                                                 | 37 |
| Figure 16 : Télangiectasies faciales. ....                                                                  | 37 |
| Figure 17 : La calcinose dans la Scs .....                                                                  | 38 |
| Figure 18 : troubles pigmentaires. ....                                                                     | 38 |
| Figure 19 : TDM abdominale montrant une dilatation de la partie distale de l'œsophage .....                 | 40 |
| Figure 20 : Aspect endoscopique au cours de la sclérose systémique.....                                     | 40 |
| Figure 21 : Images objectivant une pseudo-obstruction intestinale .....                                     | 41 |
| Figure 22 : Aspect de fibrose pulmonaire diffuse à la TDM-HR .....                                          | 43 |
| Figure 23 : Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la ScS[129] .....                                 | 44 |
| Figure 24 : Cas d'acro-ostéolyse dans la sclérose systémique [196].....                                     | 47 |
| Figure 25 : La capillaroscopie unguéale évoluée au cours de la ScS [11].....                                | 53 |
| Figure 26 : TTT du phénomène de Raynaud et des ulcères digitaux dans la ScS [263]. ....                     | 64 |
| Figure 27 : Effet du traitement sur la peau dans la ScS. ....                                               | 66 |
| Figure 28 : TTT de la crise rénale sclérodermique [3]. ....                                                 | 79 |



---

# *Sommaire*



## SOMMAIRE :

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                        | <b>1</b>  |
| <b>HISTORIQUE .....</b>                                          | <b>4</b>  |
| <b>CLASSIFICATION .....</b>                                      | <b>8</b>  |
| <b>PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>                                    | <b>14</b> |
| 1. FACTEURS DE RISQUES : .....                                   | 16        |
| 1.1. Facteurs génétiques : .....                                 | 16        |
| 1.2. Facteurs épigénétiques : .....                              | 19        |
| 1.3. Facteurs environnementaux : .....                           | 20        |
| 1.4. Microchimérisme : .....                                     | 20        |
| 2. LES ANOMALIES VASCULAIRES : .....                             | 20        |
| 3. LES ANOMALIES IMMUNITAIRES : .....                            | 23        |
| 3.1. Implication de l'immunité innée : .....                     | 24        |
| 3.2. Anomalies des lymphocytes T : .....                         | 25        |
| 3.3. Anomalies des lymphocytes B : .....                         | 25        |
| 4. LES ANOMALIES DES FIBROBLASTES ET DU TISSU CONJONCTIF : ..... | 26        |
| <b>EPIDEMIOLOGIE .....</b>                                       | <b>29</b> |
| 1. INCIDENCE ET PREVALENCE : .....                               | 30        |
| 2. SEXE : .....                                                  | 31        |
| 3. AGE : .....                                                   | 31        |
| <b>CLINIQUE.....</b>                                             | <b>32</b> |
| 1. PHENOMENE DE RAYNAUD : .....                                  | 33        |
| 2. MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES : .....                      | 34        |
| 2.1. La sclérose cutanée : .....                                 | 34        |
| 2.2. Les ulcères digitaux : .....                                | 36        |
| 2.3. Les télangiectasies : .....                                 | 37        |
| 2.4. La calcinose : .....                                        | 37        |
| 2.5. Troubles pigmentaires : .....                               | 38        |
| 2.6. Syndrome sec : .....                                        | 38        |
| 3. MANIFESTATIONS DIGESTIVES : .....                             | 39        |
| 4. MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES : .....                          | 42        |
| 4.1. La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) : .....        | 42        |
| 4.2. L'hypertension artérielle pulmonaire : .....                | 43        |
| 5. MANIFESTATIONS CARDIAQUES : .....                             | 45        |
| 6. MANIFESTATIONS RENALES : .....                                | 45        |
| 7. MANIFESTATIONS MUSCULOQUELETTIQUES : .....                    | 47        |
| 7.1. Acro-ostéolyse : .....                                      | 47        |
| 7.2. Atteinte musculaire : .....                                 | 48        |
| 8. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES : .....                          | 49        |
| 9. ATTEINTE THYROÏDIENNE : .....                                 | 49        |
| 10. ATTEINTES OCULAIRES : .....                                  | 50        |
| <b>EXAMENS PARACLINIQUES .....</b>                               | <b>51</b> |
| 1. BIOLOGIE : .....                                              | 52        |
| 2. LA CAPILLAROSCOPIE UNGUEALE : .....                           | 52        |
| 3. ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES : .....                              | 54        |
| 4. AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES [132]: .....                   | 58        |
| <b>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....</b>                             | <b>59</b> |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>TRAITEMENT.....</b>                                           | <b>61</b> |
| 1. TRAITEMENT DU PHENOMENE DE RAYNAUD :.....                     | 62        |
| 1.1. Traitements non pharmacologiques :.....                     | 62        |
| 1.2. Mesures pharmacologiques : .....                            | 62        |
| 2. TRAITEMENT DES ULCERES DIGITAUX :.....                        | 63        |
| 3. TRAITEMENT DE LA SCLEROSE CUTANEE : .....                     | 65        |
| 3.1. Traitement non pharmacologique :.....                       | 65        |
| 3.2. Immunosuppression pour la fibrose cutanée : .....           | 65        |
| 3.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) :.....   | 65        |
| 3.4. Les nouvelles thérapies pour la fibrose cutanée : .....     | 66        |
| 4. TTT DES ATTEINTES MUSCULOSQUELETTIQUES :.....                 | 67        |
| 5. TRAITEMENT DE LA PNEUMOPATHIE INERTIELLE :.....               | 67        |
| 5.1. Traitements symptomatiques [263] : .....                    | 67        |
| 5.2. Traitement immunosuppresseur de ScS-PID :.....              | 68        |
| 5.3. Traitements anti-fibrotiques pour la ScS-PID : .....        | 68        |
| 5.4. La transplantation pulmonaire pour la ScS-PID :.....        | 69        |
| 6. TRAITEMENT DE L'HTAP :.....                                   | 70        |
| 6.1. Mesures générales [280] :.....                              | 70        |
| 6.2. Traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire :..... | 70        |
| 6.3. Options chirurgicales :.....                                | 72        |
| 7. TRAITEMENT DES ATTEINTES CARDIAQUES :.....                    | 72        |
| 7.1. Traitement des troubles du rythme et de conduction :.....   | 72        |
| 7.2. L'athérosclérose .....                                      | 73        |
| 7.3. Atteinte du péricarde.....                                  | 73        |
| 8. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS DIGESTIVES : .....              | 73        |
| 8.1. Oropharynx :.....                                           | 73        |
| 8.2. Œsophage :.....                                             | 74        |
| 8.3. Estomac :.....                                              | 74        |
| 8.4. Intestin : .....                                            | 75        |
| 8.5. Colon :.....                                                | 76        |
| 8.6. Anorectum : .....                                           | 77        |
| 9. TRAITEMENT DE L'ATTEINTE RENALE : .....                       | 77        |
| <b>EVOLUTION ET PRONOSTIC .....</b>                              | <b>80</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                           | <b>83</b> |
| <b>RESUMES.....</b>                                              | <b>85</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                       | <b>89</b> |



---

# *Introduction*

---



La sclérose systémique (ScS), également appelée sclérodermie systémique, est une connectivite multisystémique complexe et chronique à médiation immunitaire, caractérisée par l'association d'une vasculopathie des petits vaisseaux, d'un dérèglement immunitaire avec auto-immunité et de la fibrose de la peau et des organes internes [1].

La ScS est une maladie rare à distribution mondiale, elle est plus fréquente chez les sujets âgés entre 45 ans et 55 ans. Elle touche avec prédilection les femmes (3 à 9 femmes pour 1 homme). L'estimation d'incidence et de prévalence a montré des différences géographiques et est plus élevée en Europe et en Amérique (prévalence > 100 par million, incidence > 10 par million) et plus faible en Asie (prévalence < 100 par million, incidence < 10 par million) [2].

Mal comprise et d'origine inconnue, La physiopathologie de la ScS est probablement plurifactorielle, sur un terrain génétiquement prédisposé, interviennent des facteurs environnementaux [3]. Les principales étapes physiopathologiques de la ScS : une dysfonction endothéliale, suivi d'un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire aboutissant à une accumulation de matrice extracellulaire avec des myofibroblastes activés et des faisceaux de collagène homogénéisés. Une meilleure compréhension de ces altérations cellulaires et moléculaires pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques [3].

La sclérodermie est caractérisée par un polymorphisme clinique, elle est très caractéristique et facilement diagnostiquée chez les patients présentant un stade avancé. Cependant, la maladie est souvent négligée au stade précoce et son diagnostic reste un défi pour le clinicien, d'où la possibilité que la maladie soit considérablement plus fréquente avec des atteintes viscérales irréversibles. C'est une maladie grave qui présente encore un taux de mortalité élevé par rapport aux autres connectivites. Les manifestations cliniques comprennent une fibrose cutanée aux extrémités mais aussi sur le visage. Souvent, la maladie est précédée par le syndrome de Raynaud. Plus tard, des ulcérations se développent au niveau des doigts, pouvant conduire à la nécrose et à la perte du bout des doigts. Les patients peuvent présenter de calcifications étendues, d'un prurit sévère et de télangiectasies étendues.

La sclérose systémique est une maladie complexe, à plusieurs facettes, allant d'un sous-ensemble plus léger à une implication plus rapide des organes internes, et qui s'associe souvent à des maladies pulmonaires et rénales graves. On observe des manifestations gastro-intestinales chez la majorité des patients et beaucoup souffrent d'une atteinte musculosquelettique. Certains

ont également une cardiopathie, qui est probablement plus fréquente que prévu et souvent négligée [1,4].

La classification des sclérodermies systémiques est difficile, elle est basée sur l'étendue de l'atteinte cutanée opposant la forme limitée et diffuse, la sclérose systémique cutanée limitée (ScScl) est caractérisée par des lésions de sclérose intéressent les extrémités mais ne remontent pas au-dessus des coudes ou des genoux. Alors que dans la sclérose systémique cutanée diffuse (ScScd) les lésions remontent au-dessus des coudes et des genoux et pouvant intéresser le tronc [5]. Cette classification semble incapable de capter les différents phénotypes de la ScS [6]. La ScScl et la ScScd sont toutes deux associées à plusieurs manifestations systémiques et à une positivité des auto-anticorps. La ScScd est le sous-type le plus préoccupant, car elle se caractérise par une progression rapide et une prévalence élevée d'atteinte précoce des organes internes (y compris les poumons, le cœur et les reins), qui peut mettre en jeu le pronostic vital. [7–9].

En pratique courante, le diagnostic est essentiellement clinique, basé sur les critères de l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism ACR/EULAR 2013 [10], étayé par un bilan paraclinique général qui a pour objectif de faire le bilan des atteintes systémiques et de mettre en évidence d'éventuelles maladies auto-immunes associées, La pratique de la capillaroscopie du lit unguéal est importante afin d'objectiver des lésions histologiques caractéristiques de la maladie [11]. La place du bilan immunologique est une étape clé dans la prise en charge de la sclérose systémique en raison de son intérêt diagnostique et également pronostique [12].

Malheureusement, aucun traitement causal n'est encore disponible, et les options thérapeutiques anti-fibrotiques sont très limitées. Mais on arrive à faire régresser de nombreux symptômes, afin de rendre aux patients une qualité de vie meilleure [13].

L'atteinte viscérale conditionne souvent le pronostic plus particulièrement la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [14].



---

# *Historique*

---



Les premiers écrits contenant des atteintes cutanées caractéristiques de la sclérodermie remontent à 400 ans av. J.-C. Hippocrate (460-370 av. J.-C.) semble avoir été le premier à rapporter cette affection. Il notait « Chez ces patients chez qui la peau est tendue, desséchée et endurcie, la maladie se termine sans sueurs » [15].

Galeno (131-210 ap. J.-C.) a peut-être également reconnu cette affection : « Dès que le patient se déshabille, en raison de la pâleur, de la froideur, de l'épaississement et de la dureté des téguments » [15].

Certains rapports montrent que de nombreux auteurs de la même période ont également examiné des patients qui présentaient un durcissement caractéristique de la peau, notamment Oribasias (325-403 ap. J.-C.), Paulus Agineta (625-690 ap. J.-C.) et Avicenne (980-1036 ap. J.-C.). Mais, il n'est pas tout à fait clair si ces rapports correspondent à une sclérodermie ou à une autre affection, car les détails sont souvent insuffisants pour confirmer le diagnostic. D'autres descriptions ont été aussi rapportées six siècles plus tard par Zacutus Lusitanus en 1634 et Diemerbroek en 1660 [16].

En 1753, à Naples, le médecin Italien Carlo Curzio a rédigé dans sa monographie la première description détaillée d'une jeune femme de 17 ans présentant un durcissement de la peau, comme une peau dure, ressemblant à du bois, notamment du cou et du visage qui pourrait être le premier cas de sclérodermie, qui a ensuite été considéré comme un œdème sclérotique. Il est probable qu'il ne s'agissait pas de sclérodermie, car son état a été amélioré après avoir reçu le traitement qui comprenait du lait chaud, des saignées et des bains de vapeur, complétés par de petites doses de mercure. En 11 mois, la peau a retrouvé sa douceur et sa souplesse normale [17].



**Figure 1 : Plaque commémorant Carlo Curzio à Naples, Italie.**

Les patients présentant des manifestations de cette maladie ont été rapportés à plusieurs reprises au cours de l'histoire, mais le terme que nous utilisons actuellement pour désigner cette maladie n'a été utilisé que en 1836 par Fantonetti, un médecin de Milan, en décrivant des manifestations cutanées chez un adulte chez qui le diagnostic de sclérodermie était suspecté [15].

Depuis lors plusieurs termes ont fait référence à la maladie, « Skéléirme » des adultes par Thirial 1845, « Sclérosténose » par Grisolles et Forget en 1847. La même année, Elie Guintraud (1791-1877), a introduit le terme de sclérodermie après avoir examiné quatre cas de peau dure appartenant à Fantonetti de Pavie, Curzio, Diemberbroeck et Zacutus Lusitanus, finalement le terme est redevenu progressivement accepté lors de la description de la maladie surtout après son adoption par Horteloup dans sa monographie en 1865 [18].

De nombreux rapports de la deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle évoquent la sclérodermie :

En 1854, Addison a reconnu cette entité, qu'il a appelé « vraie kélôïde » [19].

En 1857, ERASMUS WILSON parle de « Morphée » qu'il rattachait à la lèpre [16].

En 1863, Raynaud a noté l'apparition des phénomènes vasospastiques périphériques chez un sujet atteint de sclérodermie [20].

En 1869, Kaposi a rapporté la première description de biopsie cutanée. Il a conclu qu'il y avait une condensation du tissu conjonctif de la peau avec multiplication des fibres élastiques [21].

En 1871, Ball a décrit des manifestations cutanées au niveau des extrémités d'un sujet atteint du phénomène de Raynaud et l'a nommé sclérodactylie [18].

En 1874, Lagrange a mentionné dans sa thèse l'histologie cutanée des doigts, des articulations, des os, et des muscles sous-jacents à la sclérodermie [22].

Vers la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, Lewin et Heller ont signalé environ 500 cas dans une étude approfondie en 1895, un an plus tard, Unna, dermatopathologiste allemand, décrit une hypertrophie des faisceaux de collagènes qui affecte toutes les parties du derme avec une atrophie épidermique et un rétrécissement des vaisseaux [23].

Pendant de nombreuses décennies, la sclérodermie a été considérée comme une affection qui touche strictement la peau, on accordait les décès chez ces sujets à d'autres causes. Ce n'est toutefois qu'en 1892 que la nature systémique de la maladie a été évoqué dans le manuel "The principles and practice of medicine" d'Osler, qui a remarqué l'augmentation des complications pulmonaires, cardiaques et digestives [20].

Des publications éparses du 20<sup>ème</sup> siècle évoquent la sclérodermie et illustrent sa nature systémique :

En 1910, Le syndrome de Thibierg-Weissenbach a été décrit, avant de devenir le syndrome de CRST en 1964 par Winterbauer [20].

En 1924, Matsuis a décrit 5 cas avec des atteintes pulmonaire, rénales et gastro-intestinales pour reconnaître l'implication viscérale [24].

En 1942, Thomas a décrit l'association de la calcinose, du phénomène de Raynaud, du dysfonctionnement de l'œsophage et des télangiectasies [25].

En 1945, Goetz préférait le nom « Progressive Systemic Sclérosis » en insistant à nouveau sur la nature systémique de la maladie. Cependant, ce terme a été remplacé par celui de sclérose systémique, car les cas ne progressent pas toujours, ce qui permet également de diminuer l'impact psychologique du diagnostic [26].



---

# *Classification*

---



La classification des maladies est un défi en raison de la grande variété des symptômes observés. D'un point de vue nosologique, la ScS a longtemps été considérée comme une maladie rhumatismale auto-immune systémique ou une connectivite [27]. En effet, la ScS peut se confondre avec d'autres maladies de la même famille, notamment le lupus érythémateux systémique (LES) et la polymyosite/dermatomyosite (PM/DM), avec lesquelles elle partage certains aspects cliniques, pathologiques et sérologiques [28].

A un stade avancé, la sclérodermie révèle des caractéristiques distinctives, elle coexiste avec des signes d'atteintes viscérales et vasculaires assez caractéristiques, ce qui simplifie considérablement le diagnostic et la classification à ce stade. Cependant, dans les phases précoces, il peut être difficile de distinguer la ScS d'autres maladies rhumatismales auto-immunes systémiques, du phénomène de Raynaud et d'un certain nombre d'affections non rhumatismales [29].

Même si la recherche actuelle a fait progresser notre compréhension de cette maladie invalidante, les essais cliniques et les registres doivent être comparés avec précision afin d'évaluer la réponse au traitement, la morbidité et le pronostic [30].

En l'absence d'un test diagnostique unique permettant d'établir l'absence ou la présence de la sclérodermie et afin d'inclure dans la recherche des patients présentant un état clinique comparable, plusieurs séries de critères de classification ont été proposées.

Bien que les critères de classification et les critères de diagnostic ne soient pas la même chose, ils se reflètent presque invariablement les uns dans les autres [31]. Contrairement au diagnostic médical, les critères de classifications sont généralement plus standardisés et moins inclusifs.

Les critères préliminaires de classification de la sclérose systémique ont été élaborés en 1968 par un groupe d'experts du comité diagnostique et thérapeutique de l'American Rheumatism Association dirigée par Alfonse T. Masi à partir des données de 797 cas et témoins provenant de 29 centres au Canada, aux États-Unis et au Mexique [32].

Ces critères ont été publiés en 1980, rapidement adoptés, largement utilisés et cités dans la communauté rhumatologique (Tableau 1) [33].

**Tableau 1 : Critères de classification de la sclérodermie selon l'American Rheumatism Association 1980.**

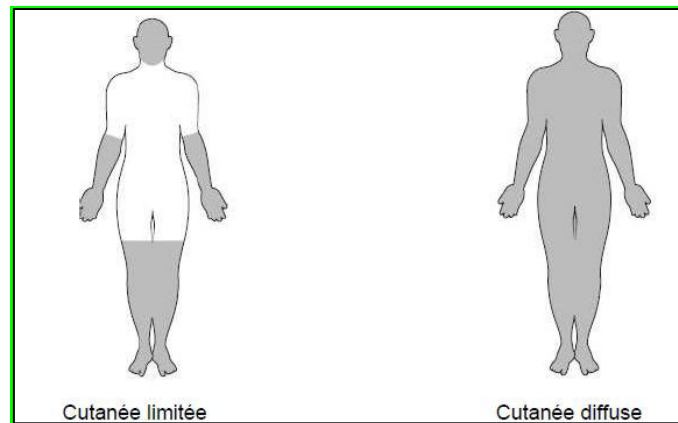
|                                                                                                                        |                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critère majeur</b>                                                                                                  | Infiltration cutanée proximale                                                                                                                                |
| <b>Critères mineurs</b>                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sclérodactylie</li> <li>– Ulcérations ou cicatrices pulpaire</li> <li>– Fibrose pulmonaire des deux bases</li> </ul> |
| Le critère majeur suffit au diagnostic. En son absence, deux critères mineurs dont la sclérodactylie sont nécessaires. |                                                                                                                                                               |

On s'est finalement rendu compte que cet ensemble de critères comportait certaines restrictions, 20% des patients atteints de sclérose systémique qui avaient été diagnostiquées par des cliniciens compétents ne répondaient pas à ces critères notamment dans les formes limitées ou précoces et étaient exclus des essais cliniques. Par la suite, plusieurs ensembles de critères et d'ajustements ont été proposés [34].

Les critères de LeRoy et al. 1988 distinguent deux principales formes de ScS en fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée : limitée et diffuse (Tableau2) [35]:

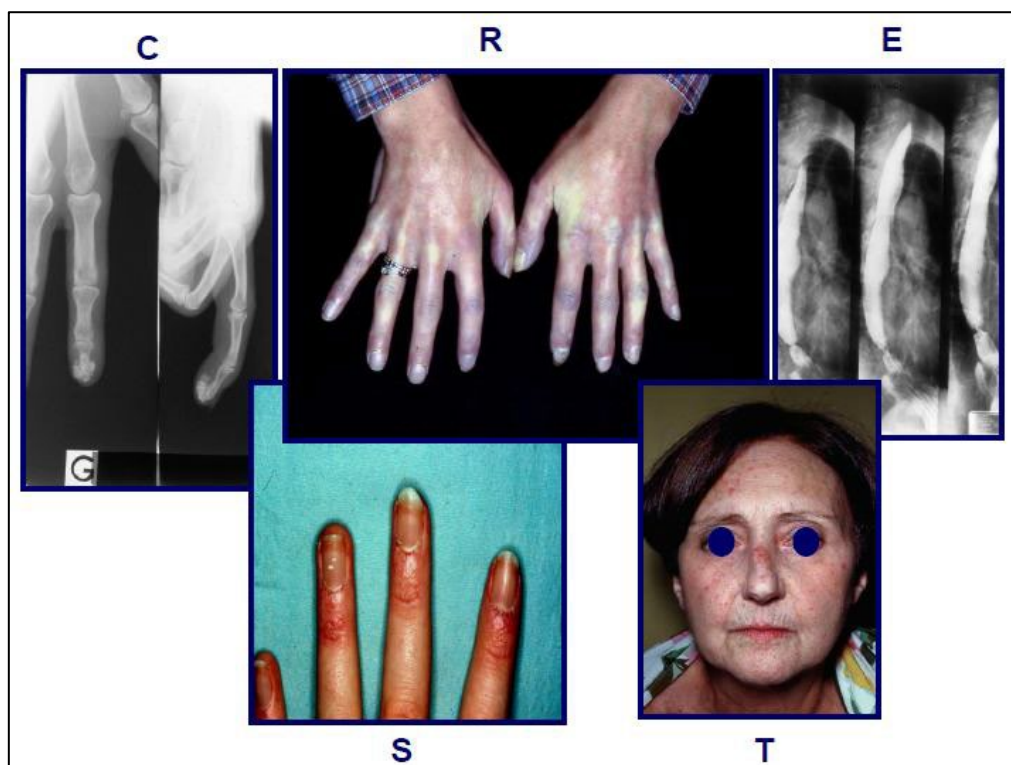
**Tableau 2 : Classification de la sclérodermie selon LeRoy et al 1988**

| Symptômes                 | Forme cutanée diffuse (ScSd)                                                                                                                                                                                                          | Forme cutanée limitée (ScSl)                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atteinte cutanée          | Racine des membres et du tronc                                                                                                                                                                                                        | Limitée aux extrémités : <ul style="list-style-type: none"> <li>• des doigts jusqu'aux coudes</li> <li>• des orteils jusqu'aux genoux</li> <li>• au dessus des clavicules</li> </ul>                                                          |
| Phénomène de Raynaud      | Début < 1 an avant le début de l'atteinte cutanée                                                                                                                                                                                     | Ancien                                                                                                                                                                                                                                        |
| Crissement des tendons    | Peut être présent                                                                                                                                                                                                                     | Absent                                                                                                                                                                                                                                        |
| Atteinte d'autres organes | Précocité et fréquence élevée de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte interstitielle pulmonaire</li> <li>• crise hypertensive rénale</li> <li>• atteinte myocardique</li> <li>• atteinte gastro-intestinale</li> </ul> | Risque d'HTAP d'apparition tardive avec ou sans : <ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte interstitielle pulmonaire</li> <li>• névralgie du trijumeau</li> <li>• calcifications sous-cutanées</li> <li>• télangiectasies</li> </ul> |
| Anticorps associés        | Ac anti-topoisomérase I (30% des patients)                                                                                                                                                                                            | Ac anti-centromère (70-80% des patients)                                                                                                                                                                                                      |



**Figure 2 : Classification en sclérose systémique cutanée limitée et diffuse selon LeRoy et al (1988)**

L'ère moderne des sous-groupes de la ScS a été ouverte par les publications de Winterbauer 25, Carr et al, Frayha et al et Rodnan et al, qui ont abouti à la définition du syndrome de CREST (calcinose, phénomène de Raynaud, dysfonctionnement œsophagien, sclérodactylie et tégangiectasies) comme une forme modérée de la ScS. Le concept de CREST a fait l'objet d'un consensus pendant plusieurs années. Récemment, on s'est rendu compte que le terme CREST prêtait à confusion et était inexact pour définir un sous-groupe de la ScS, puisque tous ces symptômes sont également présents dans la ScS diffuse et aucun d'entre eux n'est propre au syndrome de CREST (Figure2) [36].



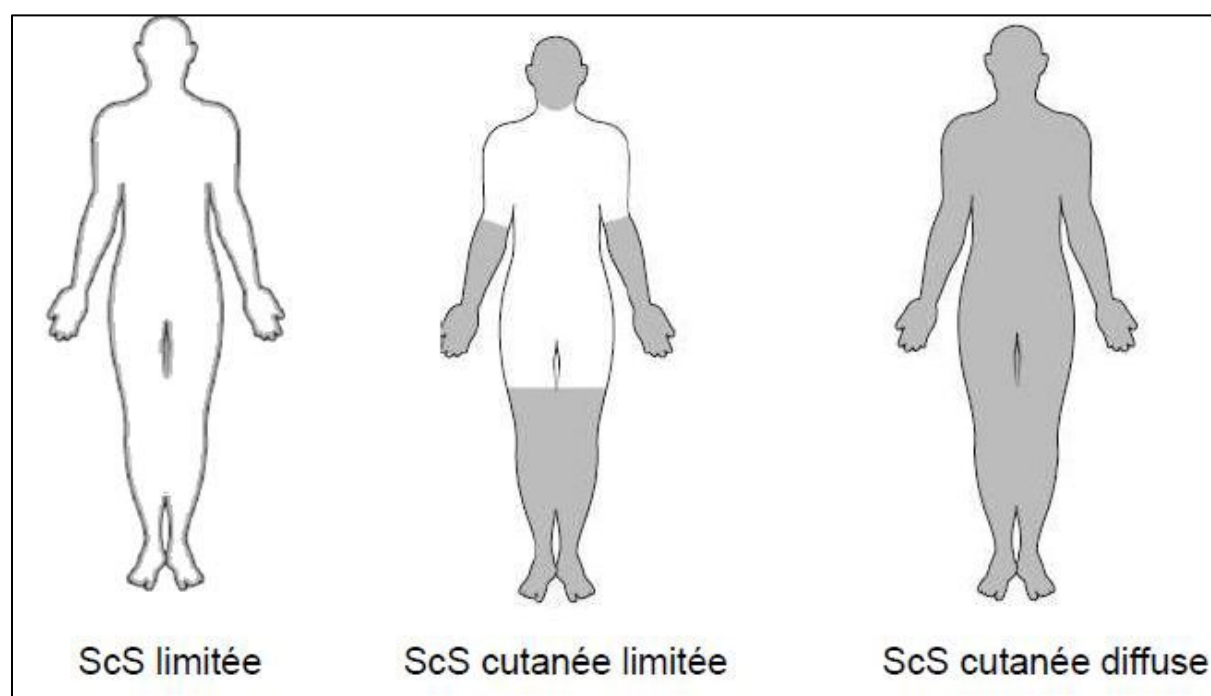
**Figure 3 : Syndrome de CREST. C : Calcinose - R : Phénomène de Raynaud - E : atteinte de l'œsophage - S : Sclérodactylie - T : Tégangiectasie**

Giordano et al. ont fourni la première description en 1986 de La ScS sine scleroderma, une forme rare de sclérodémie cutanée limitée qui ne touche pas la peau mais qui est associée à une atteinte fibrotique et/ou vasculaire des organes internes [37].

En 2001, Lonzetti et al ont proposé qu'il est possible d'améliorer la sensibilité en incluant d'autres critères supplémentaires : les auto-anticorps et la capillaroscopie [34]. Plus tard dans la même année, Leroy et Medsger ont proposé de mettre à jour ces critères afin de couvrir les cas précoces de ScS, incluant la sclérodémie sine scleroderma (Tableau3) [34].

**Tableau 3 : Classification des sclérodémies selon Leroy et Medsger 2001 :**

| Critères de sclérodémies systémiques limitées                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phénomène de Raynaud objectif + capillaroscopie de type sclérodémique ;</li> <li>• OU Phénomène de Raynaud objectif + Autoanticorps spécifiques ;</li> <li>• OU Phénomène de Raynaud subjectif + capillaroscopie de type sclérodémique + autoanticorps spécifiques</li> </ul> |
| Critères de sclérodémies systémiques cutanées limitées                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoir au moins un des critères cités au-dessus ;</li> <li>• ET une atteinte cutanée distal</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| Critères de sclérodémies systémiques cutanées diffuses                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoir au moins un des critères cités au-dessus ;</li> <li>• ET une atteinte cutanée proximale</li> </ul>                                                                                                                                                                      |



**Figure 4 : Classification de la sclérodémie débutante selon LeRoy et Medsger 2001**

Élaborés à l'aide d'une approche méthodologique stricte, les nouveaux critères de classification de la sclérose systémique de l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013 (tableau 4) s'appuient sur les critères

précédents en mettent l'accent sur les manifestations vasculaires (télangiectasies, anomalies capillaroscopiques, hypertension pulmonaire) et incluent la manifestation précoce des doigts gonflés [10].

La sensibilité et la spécificité des nouveaux critères de classification de la sclérose systémique ont augmenté, en particulier chez les personnes atteintes d'une maladie précoce, légère ou limitée [38].

**Tableau 4 : Critères de classification ACR/EULAR 2013 de la sclérodermie systémique.**

| Item                                                                                                          | Spécification                                                                                         | Score |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Épaississement de la peau des doigts des 2 mains s'étendant au-delà des articulations MCP (critère suffisant) |                                                                                                       | 9     |
| Épaississement de la peau des doigts (compter uniquement le score le plus élevé)                              | Doigts boudinés                                                                                       | 2     |
|                                                                                                               | Sclérodactylie des doigts n'atteignant pas les articulations MCP mais dépassant les articulations IPP | 4     |
| Atteinte pulpaire (compter uniquement le score le plus élevé)                                                 | Ulcération pulpaire                                                                                   | 2     |
|                                                                                                               | Cicatrice déprimée pulpaire                                                                           | 3     |
| Télangiectasies                                                                                               |                                                                                                       | 2     |
| Anomalies des capillaires périunguéaux                                                                        |                                                                                                       | 2     |
| HTAP ou pneumopathie interstitielle (score maximal = 2)                                                       | HTAP                                                                                                  | 2     |
|                                                                                                               | Pneumopathie interstitielle                                                                           | 2     |
| Phénomène de Raynaud                                                                                          |                                                                                                       | 3     |
| Anticorps de la sclérodermie systémique (score maximal 3)                                                     | Anti-centromères<br>Anti-topoisomérase I (anti-Scl70)<br>Anti-ARN-polymérase III                      | 3     |

**MCP : métacarpo-phalangienne ; IPP : interphalangienne proximale ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.**

**Un score sup a 9 permet de classer un malade en ScS certaine**



---

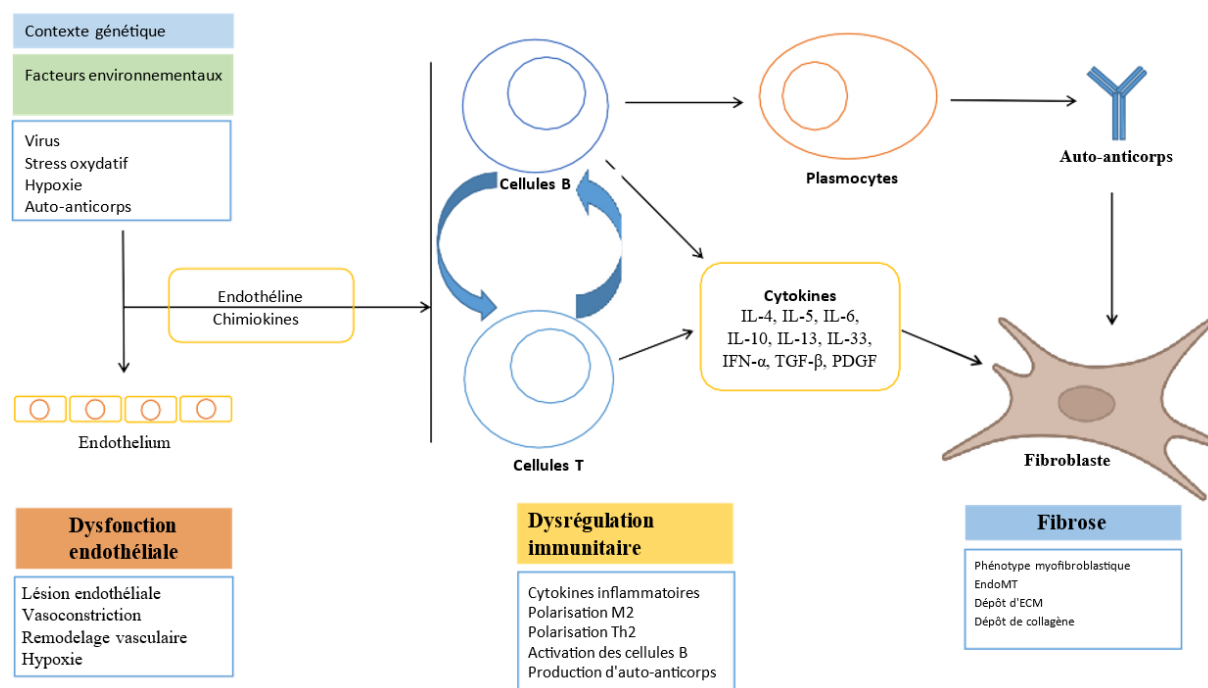
# *Physiopathologie*

---



La physiopathologie de la sclérodermie reste mal comprise et de mécanisme probablement plurifactoriel : L'hypothèse la plus acceptée implique que, chez un sujet génétiquement prédisposé, un événement déclencheur se produit [39], Les facteurs déclenchants ne sont que partiellement définis, alors que différents facteurs de risque ont été identifiés, tels que la génétique, des facteurs environnementaux (pollution de l'air, infection virale, substances chimiques telles que le silicium, etc.), les hormones féminines, des anomalies immunitaires cellulaires et humorales [40].

La ScS est désormais considérée comme un syndrome complexe avec de multiples voies pathogéniques. Bien que de nombreuses questions restent sans réponse, notre compréhension de ces voies s'est considérablement améliorée ces dernières années, l'activation immunitaire et la vasculopathie subséquente conduisant à l'activation des fibroblastes et à la fibrose comme résultat de ces processus. Cependant, l'ordre de ces événements fait l'objet de nombreuses discussions au sein de la communauté de la ScS (Figure3) [41].



**Figure 5 : Schéma simplifié montrant les principaux événements impliqués dans la pathogenèse de la ScS [42].**

# **1. FACTEURS DE RISQUES :**

## **1.1. Facteurs génétiques :**

Bien que la cause précise des lésions microvasculaires, de la réponse immunitaire et de la fibrose qui s'ensuit soit encore inconnue, nombreuses études suggèrent que cette maladie pourrait avoir une composante génétique dans son développement.

Bien que la sclérose systémique ne soit pas considérée comme un trouble mendélien, une étude portant sur 703 familles a révélé que les apparentés de premier degré de patients atteints de sclérose systémique présentaient un risque relatif de 13 avec un taux de récurrence à 1.6% contre 0.026% dans la population générale [43]. En outre, ils ont un risque plus élevé de développer des maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique et le phénomène de Raynaud [44].

L'histoire familiale est le principal facteur de risque de la ScS, mais le taux de concordance pour la ScS chez les jumeaux est faible (4,7 %) et comparable chez les jumeaux monozygotes et dizygotes (4,2 % contre 5,6 %) avec une concordance significativement plus élevée pour la présence d'auto-anticorps contre les antigènes nucléaires ou cytoplasmiques chez les jumeaux monozygotes sains que chez les jumeaux dizygotes sains d'un patient atteint de ScS (95 % contre 60 %,  $p < 0,05$ ), ceci constitue une preuve solide que les facteurs génétiques semblent être liés à l'auto-immunité augmentant la susceptibilité à la ScS tout en montrant une faible association avec le phénotype de la maladie [45].

Les études d'association pangénomique et l'immunoprécipitation de la chromatine ont révélé la présence des polymorphismes mononucléotidiques au sein de plusieurs gènes impliqués dans la régulation de la fibrose et dans la vasculopathie et qui sont ainsi associés à la susceptibilité à la sclérose systémique. La plupart de ces gènes sont des haplotypes HLA (Human Leukocyte Antigen) et des gènes non HLA liés à l'immunité et à l'inflammation, qui sont également présents dans d'autres maladies liées au collagène comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique [46,47].

Il est intéressant de noter que les associations entre les haplotypes HLA et la sclérodermie systémique varient selon l'origine ethnique et le statut des auto-anticorps. Par exemple, les associations les plus fortes avec la ScS chez les Latino-Américains et les Américains d'origine

européenne étaient avec l'haplotype DRB1\*1104, DQA1\*0501, DQB1\*0301 et les allèles DQB1\*26epi, tandis que DRB1\*0804 et HLA-DRB1\*1102 ont montré les associations les plus fortes chez les Afro-Américains (AA) et la ScS. Les allèles présentant les odds ratios les plus élevés pour les auto-anticorps anti-topoisomérase (OR = 14) sont DRB1\*0804, DQA1\*0501, DQB1\*0301 et DPB1\*1301 et HLA-DRB1\*0804 pour anticorps anti-fibrillarine (odds ratio = 7,4) chez les Afro-Américains. Chez les sujets Américains d'origine européenne et Latino-Américains, les allèles DQB1\*0501 et DQB1\*26epi ont mieux expliqué les autoanticorps anti-centromère et les allèles DRB1\*0404, DRB1\*11 et DQB1\*03 pour anticorps anti-ARN polymérase. Néanmoins, chez les patients Afro-Américains et Américains d'origine européenne, l'allèle HLA-DPB1\*1301 était lié à l'ATA+ [48].

En plus de l'effet des gènes HLA, les études d'association pangénomique et les études par gènes candidats ont fourni des preuves de la contribution des localisations chromosomiques au risque de développer une ScS. Récemment, une méta-analyse portant sur 14 cohortes européennes indépendantes totalisant 26 679 personnes (9095 patients atteints de ScS et 17 584 témoins sains) a permis de mettre en évidence 23 régions génomiques significativement liées à la sclérodermie systémique, dont 12 sont très probablement causales [49]. Le tableau 5, inspiré de [50], présente les gènes à risque associés à la ScS, leur fonction et les cellules susceptibles d'être affectées.

**Tableau 5 : Gènes à risque non HLA associés à la ScS**

| Gènes à risque | Nom/fonction                                                          | Caractéristique                                             | Cible cellulaire principale                                                    |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| DDX6           | Médiateur de la dégradation de l'ARNm                                 | L'hypoxie diminue l'expression de DDX6                      | Cellule endothéliale                                                           |
| GRB10          | Inhibiteur de la croissance cellulaire                                |                                                             | Cellule endothéliale                                                           |
| SOX5           | Facteur de transcription                                              | Détermination du destin cellulaire                          | Fibroblaste                                                                    |
| CSK            | Tyrosine kinase Src                                                   | Régule la différenciation                                   | Fibroblaste                                                                    |
| CAV1           | Cavéoline-1                                                           | Induit l'internalisation / dégradation du récepteur du TGFβ | Fibroblaste                                                                    |
| DNASE1L3       | Fragmentation de l'ADN pendant l'apoptose<br>Dégradation de la NETOSE |                                                             | Plusieurs                                                                      |
| TNFAIP3        | Inhibiteur de signalisation                                           | Voie NFκB                                                   | Plusieurs                                                                      |
| TNIP1          | Inhibiteur de signalisation                                           | Voie NFκB                                                   | Plusieurs                                                                      |
| IRF5           | Signalisation de l'IFN-I                                              | Associé à l'ILD et à la ScS                                 | Cellule dendritique, cellule endothéliale, fibroblaste, macrophage             |
| IRF7           | Signalisation de l'IFN-I                                              |                                                             | Cellule dendritique, cellule endothéliale, fibroblaste, macrophage             |
| IRF8           | Signalisation de l'IFN-I                                              |                                                             | Cellule dendritique, cellule endothéliale, fibroblaste, macrophage, Cellules T |
| TLR2           | Détection de PAMP                                                     | Production élevée d'IL-6 par les CD                         | Cellule dendritique, fibroblaste, macrophage                                   |
| TNFSF4         | Encode OX40L                                                          | Co-stimulation                                              | Cellule dendritique                                                            |
| GSDMA/B        | Gasdermine / pyroptose                                                | Mort cellulaire inflammatoire                               | Macrophage                                                                     |
| RAB2A          | Clairance des autophagosomes                                          | Peut entraver l'autophagie                                  | Cellule endothéliale, macrophage                                               |
| ATG5           | Autophagie, nombreux rôles                                            |                                                             | Cellule dendritique, cellule endothéliale, macrophage                          |
| BANK1          | Impliqué dans l'activation des cellules B                             | Réponses des cellules B                                     | Cellules B                                                                     |
| BLK            | Tyrosine kinase de la famille Src                                     | Biologie des cellules B                                     | Cellules B                                                                     |
| PRDM1          | Facteur de transcription /BLIMP1                                      | Rôle dans les C. immunitaires innées et adaptatives         | Cellules NK, Cellules B, Cellules T                                            |
| CD247          | Sous-unité zeta TcR                                                   | Activation des cellules T                                   | Cellules T                                                                     |
| STAT4          | Transducteur de signaux, facteur de transcription                     | Phosphorylée en réponse à l'IFN, l'IL-12, l'IL-23           | Cellules T                                                                     |
| PTPN22         | Tyrosine phosphatase                                                  | Signalisation TcR, diminution de la fonction                | Cellules T                                                                     |
| CCR6           | Récepteur de chimiokine                                               | Recrute les cellules Th17                                   | Cellules T                                                                     |
| IL21           | Interleukine                                                          | Th folliculaires                                            | Cellules T                                                                     |
| IL12RB1        | Chaîne réceptrice de l'IL-12                                          | Polarisation des cellules T                                 | Cellules NK, Cellules T                                                        |
| IL12RB2        | Chaîne réceptrice de l'IL-12                                          | Polarisation des cellules T                                 | Cellules NK, Cellules T                                                        |
| SCHIP1-IL12A   | Intergénique                                                          | L'IL-12 polarise les cellules Th1                           | Cellules NK, Cellules T                                                        |

## 1.2. Facteurs épigénétiques :

Ces dernières années, la compréhension approfondie de divers mécanismes a permis de mettre en évidence des modifications épigénétiques dans l'apparition et le développement de la sclérodermie systémique. Parmi ces modifications, la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non codants ont fait l'objet de la plus grande attention (Tableau 5).

Cependant, les résultats incohérents de certaines expériences démontrent la complexité du mécanisme épigénétique de la ScS, qui nécessite encore de recherches (Tableau 6) [40].

**Tableau 6 : Régulation épigénétique dans la pathogenèse de la ScS.**

| Epigénétiques              | Type              | Modifications    | Expression | Cellule/Tissu                                |
|----------------------------|-------------------|------------------|------------|----------------------------------------------|
| Méthylation de l'ADN       | <i>IFI44L</i>     | Hypométhylation  | Augmentée  | Sang                                         |
|                            | <i>RSAD2</i>      | Hypométhylation  | Augmentée  | Sang/ CD4+T                                  |
|                            | <i>TYROBP</i>     | Hypométhylation  | Augmentée  | Sang                                         |
|                            | <i>FOXP3</i>      | Hyperméthylation | Diminuée   | CD4+T                                        |
|                            | <i>CD40L</i>      | Hypométhylation  | Augmentée  | CD4+T                                        |
|                            | <i>PAX9</i>       | Hypométhylation  |            | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>TNXB</i>       | Hypométhylation  |            | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>TET1</i>       | Hypométhylation  | Augmentée  | Fibroblaste                                  |
|                            | PARP-1            | Hyperméthylation | Diminuée   | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>DLX5</i>       | Hypométhylation  | Augmentée  | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>TMEM140</i>    | Hypométhylation  | Augmentée  | Fibroblaste                                  |
|                            | BMPRII            | Hyperméthylation | Diminuée   | Endothéliale                                 |
|                            | <i>NOS3</i>       | Hyperméthylation | Diminuée   | Endothéliale                                 |
| Modifications des histones | Histone H4        | Hyperacétylation |            | LB                                           |
|                            | <i>FLI1</i>       | Désacétylation   | Diminuée   | Fibroblaste                                  |
|                            | H3K27me3          |                  | Augmentée  | Fibroblaste/ Endothéliale                    |
|                            | HDAC5             |                  | Augmentée  | Endothéliale                                 |
| ARN non codants            | miR-483-5p        |                  | Augmentée  | Sérum/ fibroblaste/ Endothéliale             |
|                            | miR-5196          |                  | Augmentée  | Sérum/Monocyte                               |
|                            | miR-618           |                  | Augmentée  | Cellule dendritique plasmacytoïde            |
|                            | miR-200C          |                  | Augmentée  | Cellules mononucléaires du sang périphérique |
|                            | miR-21            |                  | Augmentée  | Fibroblaste                                  |
|                            | miR-29a           |                  | Diminuée   | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>NRIR</i>       |                  | Augmentée  | Monocyte                                     |
|                            | <i>SPRY4-IT1</i>  |                  | Augmentée  | Plasma                                       |
|                            | <i>HOTTIP</i>     |                  | Augmentée  | Plasma                                       |
|                            | <i>ANCR</i>       |                  | Diminuée   | Plasma                                       |
|                            | <i>TINCR</i>      |                  | Augmentée  | Plasma                                       |
|                            | <i>OTUD6B-AS1</i> |                  | Diminuée   | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>H19X</i>       |                  | Augmentée  | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>TSIX</i>       |                  | Augmentée  | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>HOTAIR</i>     |                  | Augmentée  | Fibroblaste                                  |
|                            | <i>ncRNA00201</i> |                  | Diminuée   | Cellules mononucléaires du sang périphérique |
|                            | <i>PSMB8-AS1</i>  |                  | Augmentée  | Cellules mononucléaires du sang périphérique |
|                            | <i>MGC12916</i>   |                  | Diminuée   | Fibroblaste                                  |

### **1.3. Facteurs environnementaux :**

De nombreux facteurs environnementaux ont été suggérés ou confirmés comme jouant un rôle dans développement de la ScS (Tableau 7). Ils peuvent avoir un effet sur le comportement de différents types de cellules, directement par le biais des voies de signalisation cellulaire ou indirectement par des mécanismes épigénétiques [51,52].

**Tableau 7 : Facteurs environnementaux impliqués dans la ScS :**

| <b>Facteur</b>    | <b>Nature</b>      | <b>Effet suspecté</b>                                                                                       | <b>Publication</b> |
|-------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Toxiques</b>   | Silice             | Production des DRO                                                                                          | [53]               |
|                   | Solvants           | Indéterminé                                                                                                 | [54]               |
| <b>Infectieux</b> | CMV                | 1. Activation des cellules endothéliales et apoptose<br>2. Activation des fibroblastes Via réaction croisée | [55]               |
|                   | Parvovirus 19      | Indéterminé                                                                                                 | [56]               |
|                   | EBV                | Indéterminé                                                                                                 | [57]               |
| <b>Autres</b>     | Implants mammaires | Indéterminé                                                                                                 | [58]               |

### **1.4. Microchimérisme :**

Le passage transplacentaire de cellules fœtales vers la mère ou, inversement, le passage de cellules maternelles vers le fœtus, induisant un microchimérisme, peut déclencher une réaction auto-immune à l'origine du développement de la ScS [39]. Huit études ont examiné Les effets possibles du microchimérisme en tant que facteur de risque de la ScS. Dans cinq de ces études, le microchimérisme était plus fréquent chez les patients atteints de la sclérodermie que chez les témoins, et il existait une corrélation entre la ScS et les grossesses antérieures. Les trois autres études n'ont pas trouvé de lien et se sont opposées à ce que le microchimérisme soit considéré comme un facteur de risque [59].

## **2. LES ANOMALIES VASCULAIRES :**

Les manifestations vasculaires typiques de la sclérodermie comprennent les crises rénales, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), le phénomène de Raynaud et la vasculopathie qui lui est associée. L'endothélium joue incontestablement un rôle principal dans le déclenchement et le développement des lésions vasculaires de cette maladie [39].

L'activation anormale du système immunitaire lors de l'exposition à des stimuli environnementaux spécifiques semble être la première étape du processus pathologique de la ScS, car la plupart des facteurs génétiques associées à la ScS sont liées à l'immunité et à l'inflammation. Cette idée est supportée par le fait que des auto-anticorps spécifiques de la

maladie existent avant l'apparition des premiers symptômes cliniques de la ScS, tels que le phénomène de Raynaud, le gonflement des doigts et la raideur matinale [60]. Les cellules endothéliales des petits vaisseaux sanguins, en particulier les capillaires et les artérioles, sont considérées comme la cible initiale des attaques auto-immunes [61].

On sait que les lésions endothéliales qui se produisent dès les premiers stades de la ScS peuvent conduire à deux voies différentes : l'activation cellulaire et la mort cellulaire. Les cellules endothéliales activées fonctionnent anormalement, ce qui favorise l'inflammation et la fibrose des tissus. D'autre part, Les vaisseaux sanguins lésés sont anormalement réparés car la néovascularisation et le remodelage vasculaire sont sévèrement altérés, entraînant des altérations structurelles vasculaires spécifiques de la ScS [45].

La prolifération excessive des péricytes et des cellules musculaires lisses vasculaires est à l'origine de l'hyperplasie intinale et de l'infiltration périvasculaire, ce qui entraîne un épaississement de la paroi vasculaire [62].

La néovascularisation et le remodelage vasculaire se composent essentiellement de deux processus distincts : l'angiogenèse (croissance de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existants) et la vasculogenèse (formation de novo de nouveaux vaisseaux) [48].

Des données suggèrent qu'une vasculogenèse perturbée et une angiogenèse dérégulée sous-tendent la pathologie vasculaire complexe de la ScS, conduisant au développement d'altérations structurelles vasculaires telles que la dilatation capillaire, la perte capillaire et la sténose artériolaire, ce qui entraîne une hypoxie chronique des tissus et un stress oxydatif [45].

L'angiogenèse est perturbée par l'expression élevée et inefficace de facteurs pro-angiogéniques tels que le PDGF, le VEGF, l'ET-1 et le TGF- $\beta$  [63]. Il existe également un déséquilibre entre d'autres facteur pro-angiogéniques et leurs récepteurs [64].

La vasculogenèse dépend fortement des cellules progénitrices endothéliales (CPE) dérivées de la moelle osseuse. Malgré les désaccords entre diverses publications qui pourraient être attribuables à des variations dans les marqueurs utilisés pour identifier ces progéniteurs, la quantité de CPE circulantes semble être plus faible dans la ScS, ce qui pourrait expliquer l'action manquante de la vasculogenèse [65].

Le dysfonctionnement endothélial, principalement dû à la production réduite des facteurs vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote ou la prostacycline, et une augmentation de la production de facteurs vasoconstricteurs comme l'ET-1, ce qui entraîne une hypoxie chronique des tissus et un stress oxydatif [66].

La surexpression des molécules d'adhésion cellulaire favorise le recrutement de cellules mononucléaires. En effet, la sélectine E et la sélectine P sur les CE régulent l'infiltration des cellules Th1, tandis que ICAM-1 et GlyCAM-1 régulent l'accumulation des cellules Th2/Th17, des macrophages et des mastocytes [43]. Toutes ces molécules d'adhésion cellulaire sont fortement exprimées dans la peau lésionnelle de la ScS cutanée diffuse précoce (ScScd) [67], ce qui entraîne l'infiltration des cellules Th2 et Th17, des mastocytes et des macrophages.

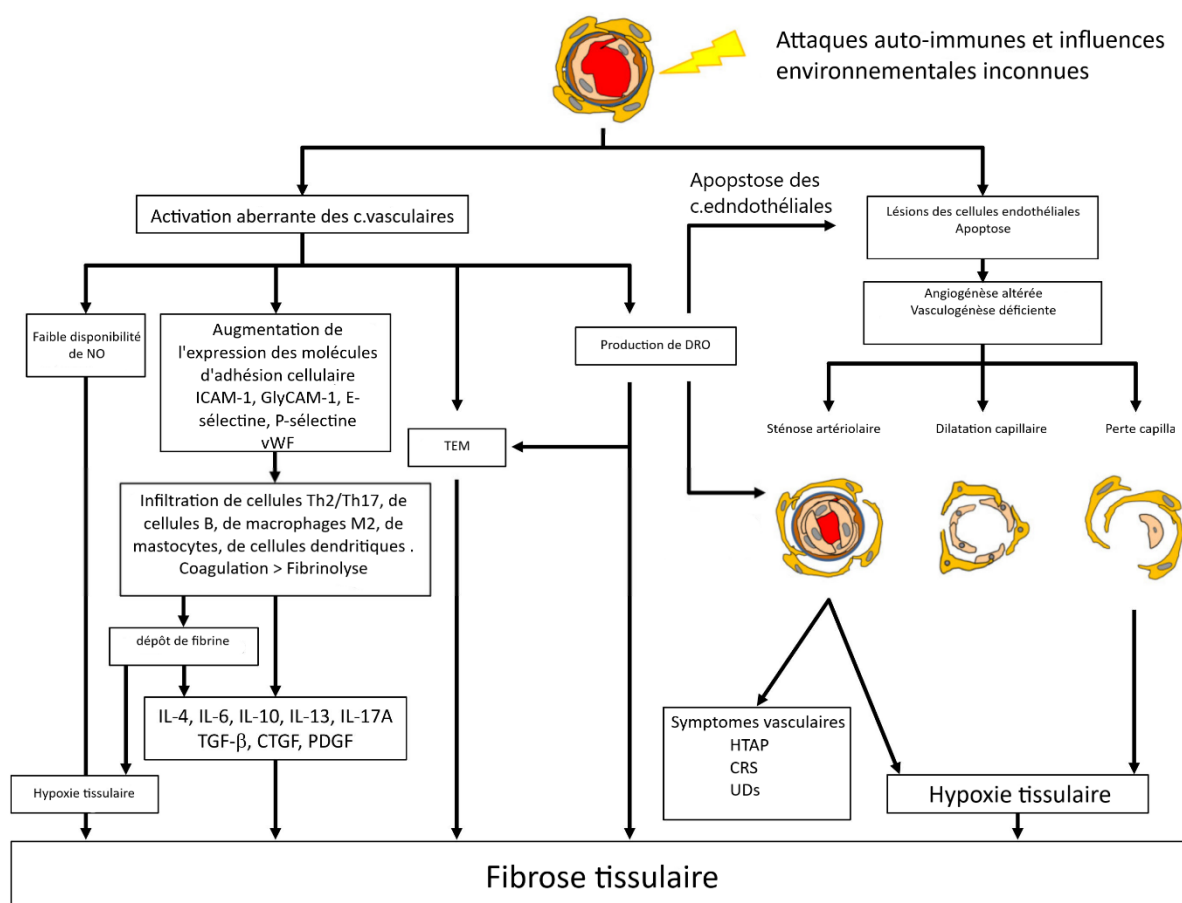
La transdifférenciation des cellules endothéliales par l'activation de la transition endothélio-mésenchymateuse (EndMT), processus par lequel ces cellules acquièrent des caractéristiques similaires aux myofibroblastes et contribuent davantage à la fibrose de la paroi vasculaire [68].

L'altération du système de coagulation/fibrinolyse par l'activation plaquettaire qui libèrent de vasoconstricteurs puissants tels que le thromboxane et la sérotonine et le dépôt de fibrine intravasculaire associé [69], entraînent un rétrécissement de la lumière et une occlusion des vaisseaux. L'expression élevée du facteur de von Willebrand et l'expression réduite du récepteur de la protéine C endothéliale peuvent contribuer à l'état d'hypercoagulation dans la ScS [45].

La production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et l'hypoxie chronique entraînent des altérations continues et une perte complète des capillaires [70].

Ces modifications vasculaires finissent par induire l'activation constitutive des fibroblastes interstitiels dans de nombreux organes [45].

L'ouverture des jonctions serrées des CE, la fuite de liquide dans l'espace extravasculaire et la surexpression des molécules d'adhésion permettent la transition vers les processus inflammatoires et favorisent la migration des cellules mononucléaires [71].



**Figure 6 : Rôle de la vasculopathie comme pont entre les anomalies immunitaires et la fibrose [45].**

### **3. LES ANOMALIES IMMUNITAIRES :**

La preuve la plus largement acceptée de l'implication du système immunitaire dans cette maladie est la présence de divers auto-anticorps. Selon une description fournie par le Dr Thomas A. Medsger Jr. et son équipe de recherche, plusieurs de ces anticorps ne sont observés que dans cette maladie et sont liés à des phénotypes et des complications cliniques spécifiques [72].

Les lésions vasculaires et la réponse immunitaire sont étroitement liées et peut-être dépendantes l'une de l'autre. Comme on a indiqué précédemment, les interactions des cellules endothéliales avec les cellules immunitaires circulantes via les molécules d'adhésion cellulaire facilitent l'activation des cellules inflammatoires et leur infiltration dans les organes atteints par la ScS. En outre, les cellules endothéliales lésées et apoptotiques libèrent des motifs moléculaires associés aux dégâts qui activent et attirent les cellules immunitaires [73].

### **3.1. Implication de l'immunité innée :**

Les cellules immunitaires innées sont largement présentes dans les organes touchés par la ScS. Il existe de nombreuses preuves de l'implication des macrophages dans la physiopathologie de la ScS. Les patients atteints de ScS ont des taux plus élevés de cellules CD14+CD163+CD204+ dans leur sang périphérique, et les personnes atteintes de fibrose pulmonaire progressive ont des taux plus élevés de CCL18 et CD163 dans leur tissu pulmonaire [74]. Les TLR peuvent également stimuler les macrophages qui libèrent des cytokines telles que l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-13, ainsi que le TGFβ et le PDGF [75,76].

Des études récentes ont mis en évidence le rôle potentiel des récepteurs Toll-like (TLR) dans l'activation des cellules dendritiques, qui peuvent alors sécréter des cytokines pro-inflammatoires et présenter des antigènes aux cellules T. Il a été rapporté que la peau et les fibroblastes de patients atteints de ScS surexpriment les TLR4 et TLR2 entraînant la sécrétion de grandes quantités d'interféron IFNα et de CXCL4 dans la peau. Le CXCL4 potentialise la signalisation médiée par le TLR8 entraînant une boucle de rétroaction positive [77].

L'augmentation de l'IFN entraîne une augmentation de la différenciation, de la survie, de la prolifération et de l'activation des cellules T, B et dendritiques, ainsi qu'une augmentation de l'activation des monocytes [78]. En outre, l'IFN augmente l'expression des TLR sur les DCs et les fibroblastes, ce qui stimule indirectement les fibroblastes à produire des cytokines inflammatoires [79].

Les mastocytes libèrent l'histamine qui favorise la prolifération des fibroblastes pulmonaires. Ils libèrent également l'IL-4, l'IL-6, l'IL-13, TGFβ, le TNF-α et le PDGF [80].

Lescoat et al. ont récemment démontré que le taux de monocytes CD16 est augmenté chez les patients atteints de ScS et que ce taux était en corrélation avec la sévérité de fibrose cutanée et pulmonaire [81]. Les fibroblastes cutanés des patients atteints de ScS sécrètent le monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), qui contribue à l'infiltration tissulaire et au processus de fibrose. Les monocytes sécrètent également l'IL-6 et des anions superoxydes [82].

D'autres cellules de l'immunité innée ont été associées à la fibrose dans la ScS, notamment les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les cellules NK, les lymphocytes innés et les cellules lymphoïdes innées de type 2 [83].

### **3.2. Anomalies des lymphocytes T :**

Les lymphocytes T sont également présents dans les infiltrats inflammatoires des tissus des patients atteints de ScS ; ils expriment plus fortement les marqueurs d'activation [84]. Leurs altérations dans la ScS a fait l'objet d'études approfondies. On a découvert que les patients atteints de ScS avaient plus de cellules Th2, qui produisent de l'IL-4 et de l'IL-13, et de cellules Th17, qui produisent de l'IL-17, à la fois dans leur peau et sang périphérique, en particulier ceux qui sont atteints de la forme diffuse de la maladie. Les cytokines qu'elles produisent jouent un rôle profibrotique et pro-inflammatoire important [85]. Il est également bien connu que la stimulation des fibroblastes humains par l'IL-4 ou l'IL-13 entraîne une augmentation de la libération de collagène [86].

En ce qui concerne les lymphocytes T régulateurs (Tregs), Plusieurs études sur leur rôle sont controversées [87]. Des recherches récentes menées par MacDonald et al ont montré leur capacité à produire de l'IL-4 et de l'IL-13 et en soulignant une fois de plus leur rôle pro-fibrosant [88].

### **3.3. Anomalies des lymphocytes B :**

Les cellules B jouent un rôle important dans les processus pathogéniques de la ScS, agissant à la fois comme précurseurs des cellules productrices d'auto-anticorps et comme cellules inflammatoires qui infiltrer les tissus en cours de fibrose, comme la peau et les poumons, où elles présentent l'antigène, secrètent des cytokines, notamment l'IL-6 qui induit la différenciation des macrophages et des cellules Th2, et le TGF $\beta$  impliqué dans l'activation des fibroblastes [89].

Il existe au cours de la sclérodermie une homéostasie anormale des LB avec une expression élevée de CD19 [90], et l'expression élevée de CD80 et CD86 sur les cellules B mémoires [91].

Les patients sclérodermiques ont des taux sériques significativement plus élevés de B cell activating factor (BAFF), une protéine de la famille de TNF $\alpha$  exerçant des fonctions essentielles dans la différenciation des LB et qui favorise leur survie, Il a été démontré que B cell activating factor (BAFF) est en corrélation avec la gravité de la maladie [92].

Au total, de nombreux mécanismes ont déjà été découverts qui expliquent la dysrégulation de la réponse immunitaire et la relient à la vasculopathie et à la fibrose, même si les interactions complexes entre les cellules immunitaires impliquées dans le développement de la ScS nécessitent encore des recherches supplémentaires.

#### **4. LES ANOMALIES DES FIBROBLASTES ET DU TISSU CONJONCTIF :**

La fibrose est le principal processus de la ScS; elle résulte des dysrégulations immunologiques et vasculaires mentionnées ci-dessus et est aggravée par des voies moléculaires et cellulaires particulières qui entraînent un dysfonctionnement ou un dérèglement des fibroblastes [93].

Les myofibroblastes sont des fibroblastes possédant la particularité d'exprimer l'actine  $\alpha$ -SMA, responsables de la production des médiateurs pro-fibrotiques, tels que le TGF $\beta$ , et des composants de la MEC, tels que les collagènes, l'élastine, les glycoprotéines (par exemple, la fibronectine, les laminines et la ténascine) et les protéoglycanes. Leur présence dans les tissus normaux est rare, alors que leur nombre augmente dans la ScS en raison d'une transdifférenciation élevée et d'une apoptose réduite [70]. Elles peuvent provenir de diverses sources. Elles peuvent provenir de cellules endothéliales (transition endothélio-mésenchymateuse), de cellules épithéliales (la transition épithélio-mésenchymateuse), de cellules souches de la moelle osseuse, de fibrocytes circulants, de fibroblastes déjà présents dans les tissus et de cellules souches résidentes dans la peau et la couche sous-cutanée [94].

Les fibroblastes exposés à un stress mécanique dans le microenvironnement, une situation qui se produit dans la sclérose systémique, s'activent et présentent les caractéristiques des myofibroblastes en exprimant l' $\alpha$ -SMA, le TGF- $\beta$  et les gènes associés à la production de protéines de la matrice extracellulaire (MEC) [95].

L'activation anormale des cellules endothéliales entraîne à son tour l'expression de l'actine du muscle lisse ( $\alpha$ SMA), du collagène de type I et de la vimentine [96].

Les cellules épithéliales, quant à elles, finissent par acquérir un phénotype mésenchymateux au cours de la transition épithélio-mésenchymateuse, en perdant leurs

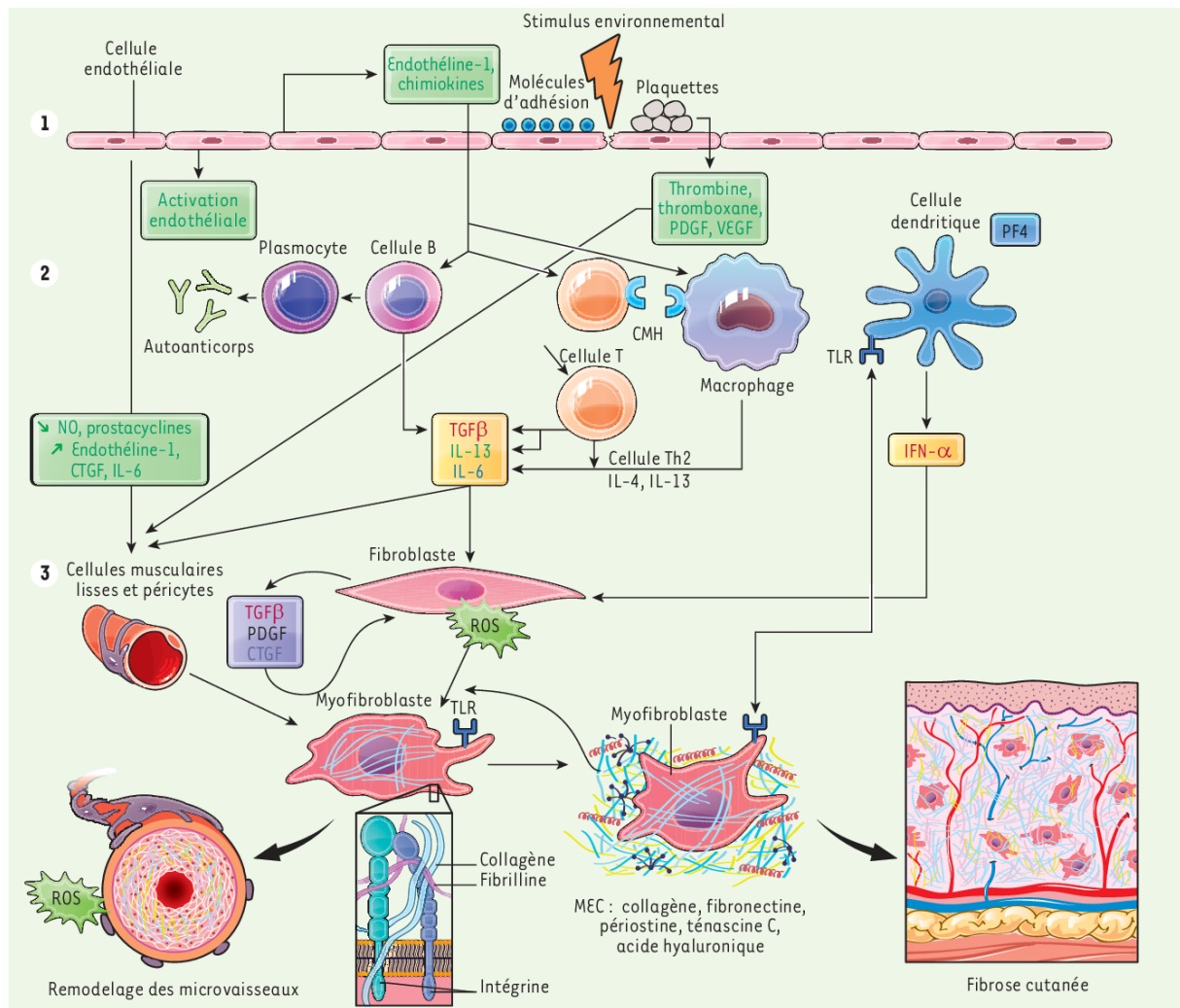
jonctions intercellulaires, en changeant leur polarité et en exprimant plusieurs marqueurs de surface [97].

Un défaut d'apoptose a été décrit avec une augmentation de la survie des fibroblastes de patients atteints de ScS [98]. En effet, les myofibroblastes ont des quantités élevées de médiateurs pro-apoptotiques (BIM), qui sont contrebalancés par des niveaux encore plus élevés de médiateurs anti-apoptotiques (BCL-XL) [68]. Enfin, les fibroblastes ont une résistance à l'apoptose par un défaut du système Fas/Fas-ligand participant au maintien de la fibrose [99].

On peut considérer la ScS comme un processus de cicatrisation dans lequel la phase de résolution est inefficace ou inexistante. En effet, les myofibroblastes de la ScS restent actifs, ce qui entraîne une production de quantités excessives de matrice extracellulaire (MEC). Les conséquences sont une structure tissulaire fibrotique et, en fin de compte, une défaillance organique plus importante et irréparable.

La pathogenèse de la ScS implique le TGF- $\beta$  en tant que cytokine cruciale. L'activité pro-fibrosante du TGF- $\beta$  dépend de la voie de signalisation intracytoplasmique des molécules SMAD avec une accumulation de SMAD 3 phosphorylée chez les patients atteints de ScS, ainsi qu'un défaut d'expression de smad 7, élément inhibiteur de cette cascade de signalisation [100]. Sa fonction d'activateur direct des fibroblastes dans la fibrose est incontestablement acquise [101]. Il induit la transdifférenciation d'autres cellules en myofibroblastes et provoque ainsi l'accumulation de la MEC [102]. La synthèse autocrine du TGF $\beta$  contribue à maintenir cette activation des fibroblastes [103].

En conclusion, la fibrose de la ScS est causée par une activation persistante des fibroblastes, une diminution de l'apoptose des myofibroblastes, une production accrue d'une MEC altérée sur le plan ultrastructurel et une diminution de la dégradation de MEC, causant des lésions irréversibles aux tissus et organes (Figure 3).



**Figure 7 : Synthèse de la physiopathologie de la ScS [104]:**



---

# *Epidémiologie*

---



# 1. INCIDENCE ET PREVALENCE :

En raison de sa rareté, la sclérose systémique dispose de peu de données épidémiologiques. Généralement, l'incidence annuelle de la ScS est estimée entre 0,6 et 5,6 pour 100 000, tandis que la prévalence est estimée entre 7,2 et 44,3 pour 100 000 [105–109]. Les estimations de l'incidence et de la prévalence de la ScS sont influencées par la géographie et les critères d'inclusion utilisés, les Asiatiques ayant des estimations plus basses (prévalence de 100 par million, incidence de 10 par million) et des estimations plus élevées chez les européens et les américains (prévalence > 100 par million, incidence > 10 par million) [2]. Le taux de survie de la ScS a augmenté grâce à une découverte et à une prise en charge plus précoces de l'atteinte des organes internes, bien que son taux de mortalité soit l'un des plus élevés de toutes les maladies rhumatismales [110].

**Tableau 8 : Prévalence et incidence de la ScS publiées depuis 2010 [111].**

| Publications            | Pays                   | Critères d'inclusion utilisés       | Taux d'incidence <sup>1</sup> (95%CI) | Taux de prévalence <sup>2</sup> (95%CI) |
|-------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| Rosa JE, 2011           | Argentine              | ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001        | 21.2                                  | 238                                     |
| Furst DE, 2012          | USA                    | ICD-9 codes                         | 56                                    | 135–184                                 |
| Gottschalk P, 2014      | République dominicaine | ACR/EULAR 2013                      | -                                     | 9.3                                     |
| Horimoto AMC, 2017      | Brésil                 | LeRoy/Medsger 2001, ACR/ EULAR 2013 | 11.9                                  | 105.6                                   |
| Anagnostopoulos I, 2010 | Grèce                  | ARA 1980                            | -                                     | 600                                     |
| Radic M, 2010           | Croatie                | ARA 1980                            | -                                     | 156                                     |
| Hoffmann-Vold AM, 2012  | Norvège                | ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001        | -                                     | 99                                      |
| Bajraktari IH, 2013     | Kosovo                 | ARA 1980                            | 28                                    | 146.1                                   |
| El Adssi H, 2013        | France                 | ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001        | -                                     | 132.2                                   |
| Lo Monaco A, 2011       | Italie                 | ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001        | 43                                    | 341                                     |
| Sipek Dolnicar A, 2013  | Slovénie               | ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001        | 26                                    | -                                       |
| Andréasson K, 2014      | Suède                  | ARA 1980, ACR/EULAR 2013            | 19                                    | 305                                     |
| Meyer A, 2016           | France                 | ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001        | -                                     | 228.4                                   |
| Kanecki K, 2017         | Pologne                | ICD-10 codes                        | 19                                    | 94                                      |
| Kuo FC, 2011            | Taiwan                 | ICD-9 codes                         | 10.9                                  | 43.1–66.3                               |
| Yu KH, 2013             | Taiwan                 | ICD-9 codes                         | 15                                    | 38                                      |
| Kang GW, 2018           | Corée du sud           | ICD-10 codes                        | 8                                     | 77.7                                    |

<sup>1</sup> Nouveaux cas par million et par an. <sup>2</sup> Moyenne ou intervalle du nombre total de cas par million.

## **2. SEXE :**

La ScS touche essentiellement les femmes (3 à 9 femmes pour 1 homme) [112]. Plusieurs facteurs ont été incriminés pour expliquer cette nette prédominance sexuelle :

- Facteurs hormonaux, en particulier les hormones sexuelles féminines (l'œstradiol) [113].
- Facteurs liés à la grossesse (action hormonale, microchimérisme) [114].
- Facteurs environnementaux et professionnels.

## **3. AGE :**

L'âge moyen au moment du diagnostic est compris entre 33,5 et 59,8 ans [105]. L'atteinte pédiatrique est rare et représente moins de 5% de l'ensemble des cas. Bien qu'elle présente des similitudes cliniques avec la ScS de l'adulte, la ScS pédiatrique n'est pas l'objet de cette thèse [115].



---

# *Clinique*

---



La ScS est cliniquement hétérogène, les patients peuvent présenter des symptômes cutanés, vasculaires et/ou liés aux organes internes. Elle peut toucher les poumons, le cœur, les reins, le tractus gastro-intestinal et le système musculosquelettique, ce qui complique la prise en charge de la maladie [116].

## **1. PHENOMENE DE RAYNAUD :**

Le syndrome de Raynaud est présent chez plus de 90 % des patients atteints de ScS [10]. Le délai entre le début du PR et l'apparition de symptômes autres que le PR diffère selon le sous-type de ScS (quelques mois dans la sclérose systémique cutanée diffuse et des années dans la sclérose systémique cutanée limitée) [35]. Il s'agit d'un acrosyndrome paroxystique des extrémités, généralement déclenché par le froid, des changements de température ou un stress émotionnel [117].

Il touche souvent les doigts et les orteils, et plus rarement, les lèvres, les oreilles et les mamelons [118]. Le tableau classique du phénomène du Raynaud se déroule en 3 phases :

Phase syncopale : pâleur initiale (vasospasme).

Phase asphyxique : cyanose (désoxygénation du sang séquestré).

Phase résolutive : hyperémie post-ischémique (reperfusion) [119].



**Figure 8 : Phase syncopale [120].**

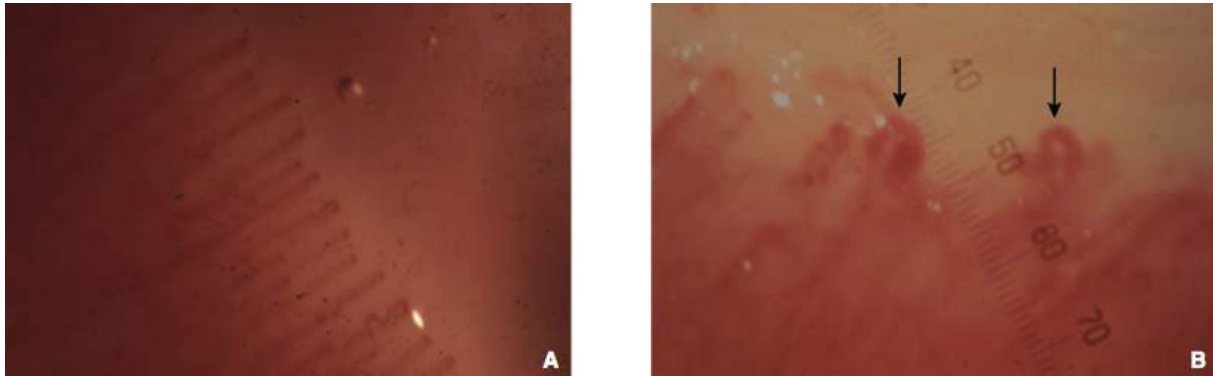


**Figure 9 : Phase asphyxique [121].**

Les patients ne présentent pas toujours les 3 phases et généralement le diagnostic nécessite au moins deux changements de couleur. Ces changements sont associés à un handicap

et une douleur importante [122]. Des picotements, des engourdissements et des malaises sont également possibles [123].

La capillaroscopie unguéale, un examen simple et non invasif, permet une évaluation qualitative et quantitative de la microcirculation, ce qui permet de détecter les anomalies à un stade précoce. Il montre une dilatation capillaire, des hémorragies, des pertes capillaires, une angiogenèse et des zones avasculaires [124].



**Figure 10 : Capillaroscopie périunguée [125]**

A - Capillaroscopie normale. B - Dilatations capillaires (flèches) et de zones avasculaires.

## **2. MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES :**

### **2.1. La sclérose cutanée :**

L'épaississement de la peau est la caractéristique commune à toutes les affections de la ScS et de la pseudo-sclérodermie. La fibrose en est la cause dans la ScS. L'atteinte cutanée est bilatérale et symétrique, avec un début distal au niveau des doigts et parfois des orteils [5,126].

L'étendue de l'atteinte cutanée permet la classification de la ScS en ScScl et ScScd. La fibrose cutanée dans la ScS cutanée limitée touche la partie distale des coudes et des genoux et épargne le tronc, elle progresse lentement et présente des variations minimales dans le temps. En revanche la fibrose dans la ScS cutanée diffuse touche la partie proximale des coudes ou des genoux et/ou du tronc. Trois phases de la maladie sont identifiées : La phase œdémateuse, qui dure 6 à 12 mois, suivie d'une phase fibrotique/indurative, qui dure au moins 1 à 4 ans et puis une phase atrophique, qui dure indéfiniment. Les ScScl et ScScd peuvent affecter le visage [116,127].

La phase initiale des doigts boudinés peut durer plusieurs mois et se caractérise par une inflammation et un œdème de la main. Le prurit, l'érythème et la sensation de brûlure sont fréquents.



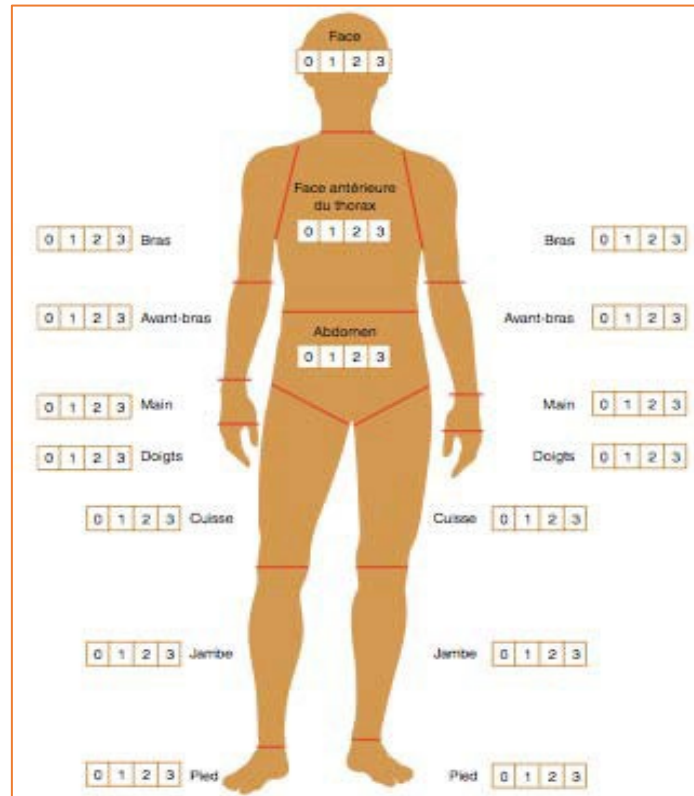
**Figure 11 : phase initiale oedémateuse des doigts**

La peau des doigts devient pâle, sèche, épaisse et impossible à pincer, c'est la sclérodactylie. Peu à peu, la sclérose s'étend au reste du tégument. Les ongles deviennent plus petits, se recroquevillent et tombent parfois [124]. La peau du visage devient trop tendue, ce qui peut entraîner une difficulté à ouvrir les yeux, un amincissement du nez et des lèvres et une diminution de l'expression faciale (amimie) [128]. La xérose cutanée fait apparaître de petits rides autour des lèvres en « gousset de bourses ». La réduction de l'ouverture buccale peut constituer une gêne pour la consommation d'aliments solides et rend plus difficile le maintien d'une hygiène bucco-dentaire. Elle est mesurée par la distance entre les arcades dentaires [129].



**Figure 12 : visage sclérodermique.**

Le score de Rodnan modifié évalue par la palpation l'étendue et l'importance de la sclérose cutanée dans 17 zones du corps (0 : épaisseur cutanée normale ; 1 : épaissement minime ; 2 : épaissement modéré ; 3 : épaissement important). Ce score a une valeur pronostique dans les formes diffuses ; il atteint souvent son maximum dans les trois premières années suivant le phénomène de Raynaud et tend à s'améliorer spontanément [127].



**Figure 13 : Score de Rodnan modifié.**

## **2.2. Les ulcères digitaux :**

Les ulcères digitaux inflammatoires apparaissent souvent tôt dans l'évolution de la maladie, le plus souvent au cours des cinq premières années, et sont observés chez 50 % des cas. Ils font généralement référence aux ulcères des doigts et des orteils distaux et sont d'origine ischémique en raison d'une pathologie microvasculaire et d'un PR [110].



**Figure 14 : Ulcère digital ischémique dans la sclérose systémique.**

Les diagnostics différentiels sont les ulcères en regard des zones de calcinose ou les ulcères mécaniques liés à un traumatisme, qui surviennent généralement sur les surfaces d'extension tels que les surfaces d'extension des articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes ou du coude [118,130].

La présence de cicatrices pulpaire indique que l'UD est chronique, c'est pourquoi les scores attribués à chacun sont différents.

L'infection secondaire est une complication fréquente (en particulier par *Staphylococcus aureus*), peut entraîner une gangrène digitale et évoluer vers une ostéomyélite nécessitant une amputation. Une radiographie de la main est souvent nécessaire pour étudier l'extension de ces atteintes [131].

### **2.3. Les télangiectasies :**

Les télangiectasies sont fréquentes au cours de la ScS en raison de la dilatation des capillaires et affectent généralement les muqueuses et le visage. Elles peuvent s'étendre avec le temps et sont liées à un risque élevé d'hypertension pulmonaire [132].



**Figure 15 : Télangiectasies de la main.**



**Figure 16 : Télangiectasies faciales.**

### **2.4. La calcinose :**

La calcinose est le dépôt intradermique ou sous-cutané d'une matière calcifiée insoluble (principalement de l'hydroxyapatite de calcium). C'est une manifestation souvent douloureuse car elle peut faire saillie à la fois vers l'intérieur des tissus profonds et vers l'extérieur. Elle peut

survenir dans la forme limitée et diffuse de la ScS avec une fréquence élevée dans les formes diffuses et chez les patients avec les anticorps anti-centromère positifs [130].

La calcinose sous cutanée siège souvent sur les zones de traumatisme telles que la pulpe des doigts et les surfaces d'extension des coudes. Elle peut entraîner des ulcérations cutanées et des infections secondaires [44,133].



**Figure 17 : La calcinose dans la Scs**

## **2.5. Troubles pigmentaires :**

On peut observer des troubles pigmentaires à type d'hyperpigmentation, d'hypopigmentation ou de pigmentation linéaire [133–136].



**Figure 18 : troubles pigmentaires.**

## **2.6. Syndrome sec :**

Il s'agit d'un syndrome multifactoriel touchant jusqu'à 20% des patients. Il peut être lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren avec anticorps anti-SSa positifs associé, ou il est dû à une microangiopathie [137].

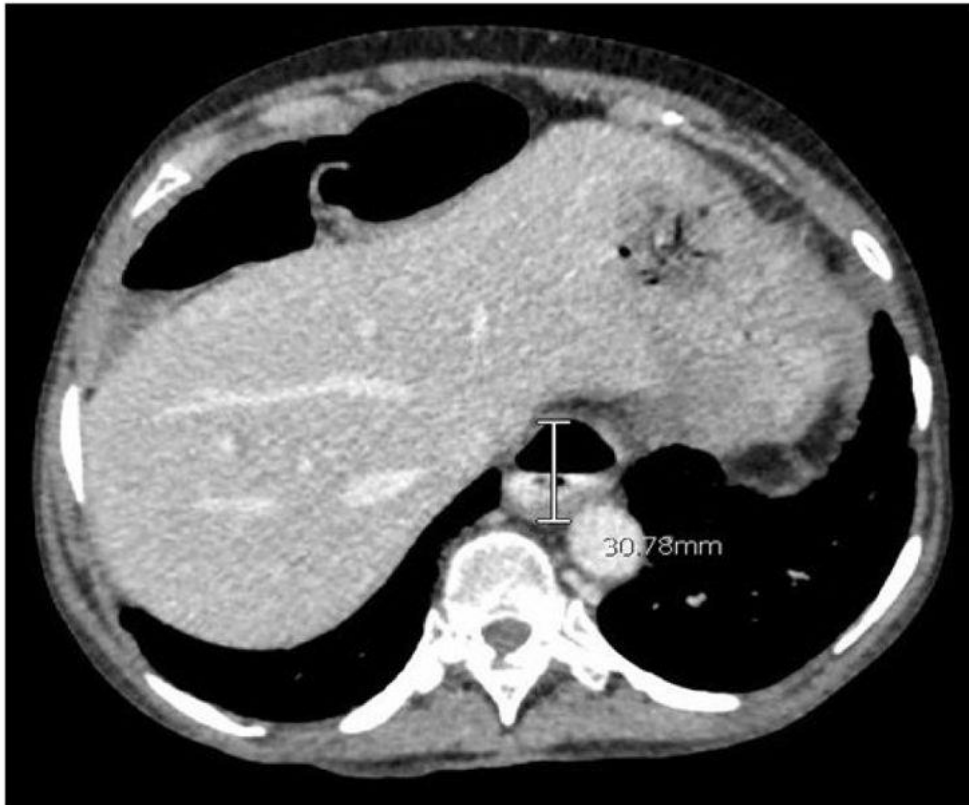
### 3. MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

L'atteinte gastro-intestinale concerne jusqu'à 90 % des patients atteints de ScS [138]. Les manifestations gastro-intestinales de la ScS sont hétérogènes et peuvent apparaître à n'importe quel stade de la maladie [139]. Elle peut toucher l'ensemble du tractus gastro-intestinal, mais les sites les plus souvent touchés sont l'œsophage (80 %), l'intestin grêle (40-90 %) et l'estomac (20-50 %) [140].

Bien que les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'atteinte digestive dans la ScS ne soient pas entièrement compris, le consensus général est que les processus inflammatoires à médiation immunitaire et les anomalies vasculaires progressives contribuent aux changements fibrotiques de la paroi intestinale, qui provoquent une perturbation du flux sanguin intestinal, une mauvaise microcirculation et une altération de la contractilité [141].

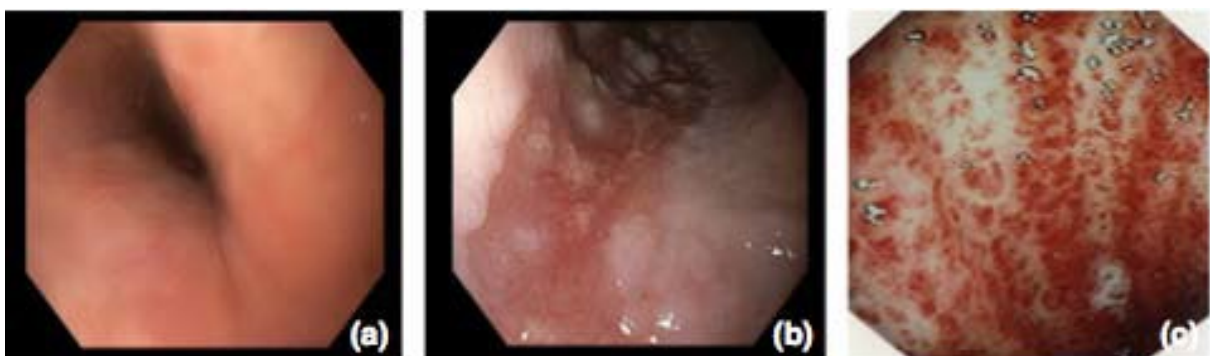
**L'atteinte oropharyngée** se traduit par une diminution de l'ouverture buccale, une xérostomie, des caries dentaires, une gingivite, une parodontite, et des déchaussement des dents. Ces complications ont un impact négatif sur la qualité de vie d'où la nécessité d'orienter rapidement les patients vers des soins dentaires pour s'assurer de la nécessité d'interventions (comme les traitements au fluor, les procédures de stabilisation des dents) [142].

**L'atteinte œsophagienne** est fréquente dans la ScS et touche jusqu'à 90 % des patients [143]. La fibrose œsophagienne entraîne une dysmotilité œsophagienne qui affecte particulièrement les 2/3 distaux de l'œsophage et entraîne une dysphagie et un RGO. La dysphagie, en particulier pour les solides et les liquides, est souvent un signe de dysmotilité œsophagienne, alors que les symptômes du RGO sont moins spécifiques et peuvent être secondaires à une dysmotilité œsophagienne ou gastrique et/ou un dysfonctionnement du sphincter œsophagien inférieur (SIO) [140]. En absence du traitement, les complications de la dysmotilité œsophagienne peuvent conduire au développement de sténoses (Figure 20a), d'œsophagites, d'œsophages de Barrett (Figure 20b) ou de carcinomes œsophagiens [144]. L'endoscopie supérieure est indiquée et permet de diagnostiquer efficacement l'oesophagite liée au reflux, la dysmotilité oesophagienne, l'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), les sténoses oesophagiennes, l'oesophage de Barrett et l'adénocarcinome [145]. La manométrie œsophagienne doit être envisagée, elle permet d'évaluer la dysphagie et ses complications. Typiquement, elle montre une disparition de péristaltisme, un péristaltisme inefficace et une hypotonie du SIO [146].



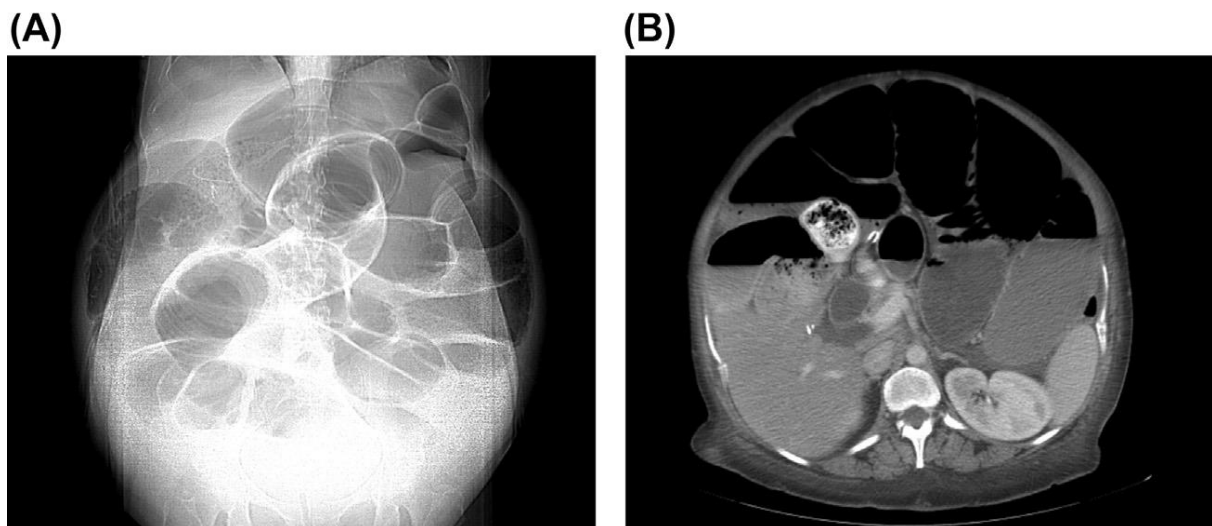
**Figure 19 : TDM abdominale montrant une dilatation de la partie distale de l'œsophage avec dilatation de 30mm et couche de contraste intraluminal [140].**

**L'atteinte gastrique** est fréquente dans la ScS et présente chez 30 à 50 % des patients. Les troubles moteurs peuvent se traduire par le retard de vidange gastrique (gastroparésie), qui entraîne des nausées, des vomissements, des régurgitations, une distension abdominale et des ballonnements, en particulier après les repas [147]. Plus rarement, ils provoquent une ectasie vasculaire antrale gastrique (connue sous le nom "estomac pastèque" (Figure 20c)), qui peut entraîner des hémorragies digestives occultes ou en grande abondance [148].



**Figure 20 : Aspect endoscopique au cours de la sclérose systémique (a) sténose de l'œsophage, (b) endobrachyœsophage, (c) Estomac pastèque [149].**

**L'atteinte de l'intestin grêle** est rarement symptomatique est présente chez 8 à 50 % des patients atteints de ScS. L'atteinte motrice entraîne une pullulation bactérienne de l'intestin grêle (SIBO ou "small intestinal bacterial overgrowth"), une malabsorption (stéatorrhée), une diarrhée, une constipation, des carences nutritionnelles (folate et vitamine B12), une perte de poids et une baisse de la qualité de vie [150]. Les télangiectasies des muqueuses peuvent être responsables d'hémorragies gastro-intestinales occultes. Entre 4 et 10 % des patients atteints de ScS présentent une pseudo-obstruction intestinale, une manifestation clinique grave accompagnée des signes d'obstruction intestinale (nausées, vomissements, douleur, météorisme abdominal...). Elle est secondaire à une atonie, à une dilatation et à un retard de transit dans l'intestin grêle. Cette affection est douloureuse, souvent récurrente et peut parfois mettre en jeu le pronostic vital [151].



**Figure 21 : Images objectivant une pseudo-obstruction intestinale sur une radiographie (A) et sur une TDM (B) [140].**

**Atteinte colique** affecte jusqu'à 50 % des patients atteints de ScS [152]. La dysmotilité colique se traduit souvent par une constipation, des douleurs, un météorisme abdominal, et certains patients souffrent de complications, telles qu'une pseudo-obstruction récurrente ou une diverticulose [153].

**L'atteinte anorectale** touche 22 à 77 % des patients atteints de ScS. L'incontinence fécale est le symptôme le plus courant qui affecte jusqu'à 50 % des patients. À terme, la constipation chronique peut entraîner un prolapsus rectal [154].

La ScS peut s'accompagner d'atteintes des organes annexes au tube digestif, notamment **le foie** (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive et **le pancréas** (insuffisance pancréatique exocrine), mais ces atteintes restent relativement rares [155].

## **4. MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES :**

Les maladies pulmonaires sont la principale cause de décès chez les patients atteints de ScS. Elles comprennent la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et/ou l'hypertension artérielle pulmonaire (HATP). D'autres manifestations pulmonaires moins courantes peuvent survenir comme la pleurite, le pneumothorax, la maladie obstructive des voies respiratoires, l'embolie pulmonaire, la pneumonie d'aspiration, la pneumopathie médicamenteuse, l'hémorragie pulmonaire et la pneumonie organisée cryptogénique [156].

L'atteinte pulmonaire dans la sclérodémie systémique peut aller d'une maladie asymptomatique à une insuffisance respiratoire progressive avec une morbidité importante.

### **4.1. La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) :**

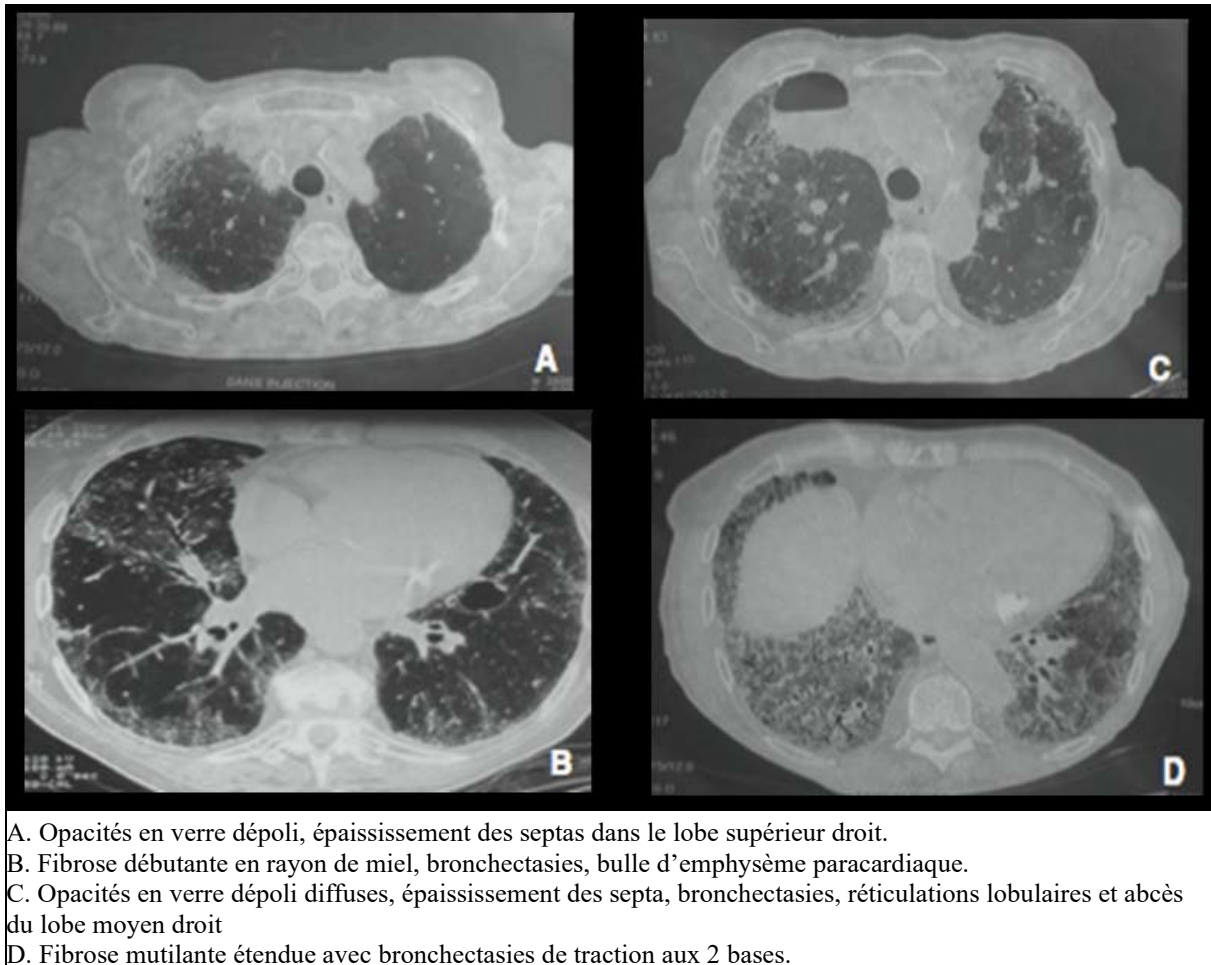
La PID est fréquente chez les patients atteints de ScS, 90 % des patients sclérodermiques asymptomatiques sur le plan respiratoire présentent des signes de modifications interstitielles à la tomодensitométrie, et les examens post-mortem révèlent une PID chez 100 % des patients atteints de ScS [156–163].

La PID apparaît dans les premières années de la maladie, et se développe dans les 5 premières années suivant le diagnostic, d'où la nécessité d'un dépistage précoce [116]. Elle complique souvent les formes diffuses de la maladie. Elle est plus fréquente et plus grave chez les hommes, les sujets âgés, les Afro-Américains et les personnes ayant des anticorps anti-topoisomérase I positifs. La maladie évolue généralement lentement, bien qu'une insuffisance respiratoire terminale se développe chez environ 12 % des patients atteints [164].

Les symptômes de la pneumopathie interstitielle sont la dyspnée, l'asthénie, une toux sèche avec des râles crépitants à l'auscultation au niveau des bases pulmonaires [165].

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) révèle un trouble ventilatoire restrictif avec une diminution des volumes pulmonaires et du rapport VEMS/CVF. La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) peut être réduite témoignant d'un trouble de diffusion alvéolocapillaire [166]. La radiographie thoracique est souvent normale en début d'évolution. La tomодensitométrie à haute résolution (TDM-HR) du thorax révèle au début de la maladie des micronodules pulmonaires sous-pleuraux dans les régions basales postérieures et des

opacités en verre dépoli (alvéolite). Plus tard, on observe des images en nids d'abeilles et des bronchectasies par traction [133].



**Figure 22 : Aspect de fibrose pulmonaire diffuse à la TDM-HR**

#### **4.2. L'hypertension artérielle pulmonaire :**

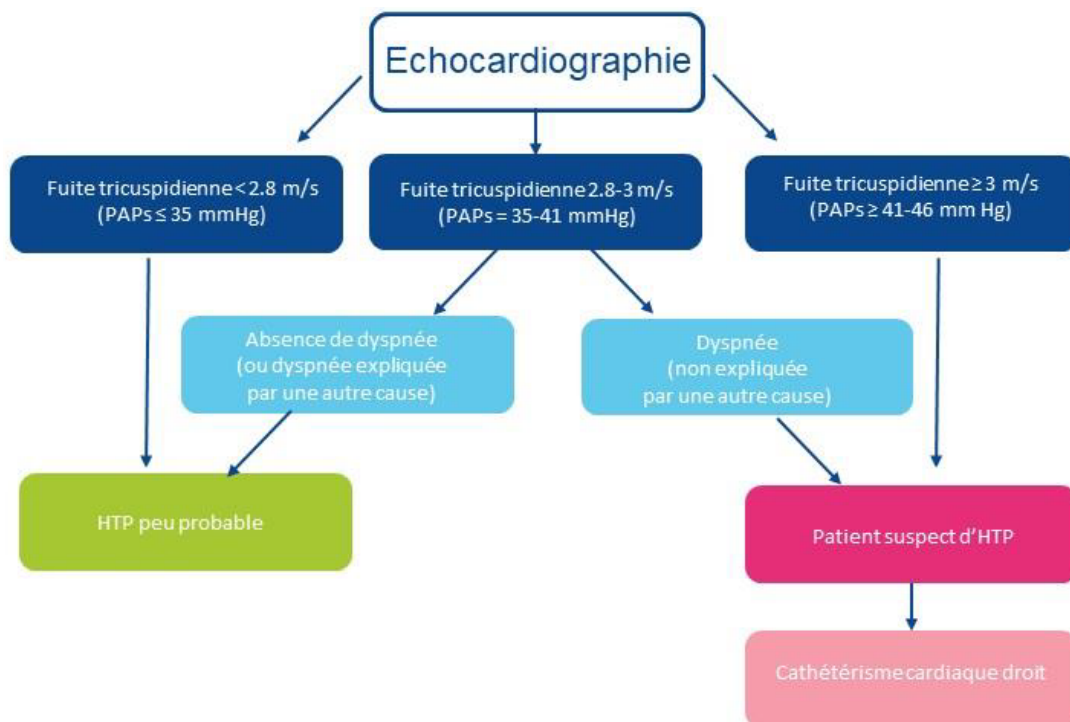
L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) touche 15 % des cas de ScS, plus fréquemment dans les formes limitées de la maladie [116]. C'est une complication grave de la ScS dont le taux de mortalité à 3 ans se situe entre 21 % et 48 % [167].

L'HTAP se définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 25 mmHg mesurée par cathétérisme droit au repos. Elle est suspectée quand la pression artérielle pulmonaire systolique dépasse 40 mmHg au repos lors d'une échocardiographie [168].

Elle est plus fréquente chez les sujets âgés (> 65 ans), les Afro-Américains, les sujets ayant des anticorps anti-centromères positifs, des télangiectasies étendues et une évolution plus longue de maladie (>10 ans) [169].

Elle se manifeste tardivement dans l'évolution de la maladie, généralement plus de 10 ans après le diagnostic. Les patients atteints restent longtemps asymptomatiques, surtout en absence d'une activité physique importante. La dyspnée est l'un des premiers signes révélateurs, suivi plus tard dans un stade avancé par des douleurs thoraciques, des hémoptysies et des lipothymies. L'examen clinique peut mettre en évidence un souffle systolique d'insuffisance tricuspидienne ou un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire, un éclat B2 au niveau du foyer pulmonaire et des signes d'insuffisance cardiaque droite [168]. Les taux sanguins de NT-proBNP peuvent augmenter.

L'OMS recommande un dépistage systématique de tous les patients atteints de ScS, même en l'absence de symptômes fonctionnels, en réalisant une échocardiographie qui peut montrer une augmentation de la pression systolique ventriculaire droite maximale [170]. Un cathétérisme cardiaque droit doit être réalisé en cas de suspicion afin de confirmer le diagnostic d'HTAP et d'exclure d'autres étiologies possibles. Une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 25 mmHg, avec une pression capillaire pulmonaire normale, confirme le diagnostic [171]. Une baisse disproportionnée de la DLCO par rapport à une baisse de la CVF ou une baisse isolée de la DLCO peut également faire penser à l'HTAP [172]. Étant donné le caractère invasif du cathétérisme cardiaque droit, des algorithmes tels que l'algorithme DETECT et l'algorithme de l'Australian Screening Interest Group sont disponibles pour aider à la sélection des patients pour cette procédure [173–176].



**Figure 23 : Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la ScS [129]**

## **5. MANIFESTATIONS CARDIAQUES :**

L'atteinte cardiaque est fréquente et souvent asymptomatique aux stades précoces (10 à 30% sont symptomatiques). Elle représente une cause majeure de mortalité liée à la ScS (mortalité estimée à 2 ans : 60 %) [124].

Elle est souvent secondaire à l'hypertension artérielle pulmonaire, à la fibrose pulmonaire responsable d'une dilatation des cavités droites ou à l'hypertension artérielle accompagnant une atteinte rénale. Cependant, une atteinte primitive est possible principalement par une altération de la microcirculation et une fibrose irréversible touchant le péricarde, le myocarde, l'endocarde et le système de conduction [177].

Les manifestations cardiaques comprennent la péricardite, l'épanchement péricardique, la fibrose myocardique, la myocardite, la cardiomyopathie dilatée, l'insuffisance cardiaque, les troubles de conduction, les arythmies et rarement les valvulopathies.

Les épanchements péricardiques sont généralement minimes et exsudatifs et la tamponnade est rare. Ils sont plus fréquents dans les formes diffuses de la maladie et sont comme des marqueurs d'une crise rénale sclérodermique [158].

La fibrose myocardique est à l'origine de la cardiomyopathie dilatée. La fibrose des voies de conduction peut entraîner des troubles de rythmes, ils sont dominés par les arythmies supraventriculaires. Les troubles de la conduction sont assez rares et comprennent l'allongement de l'espace PR et les blocs de branches [178].

Les patients atteints de sclérose systémique doivent être évalués par un électrocardiogramme et une échocardiographie, quels que soient leurs symptômes. Lorsque les résultats de ces examens montrent une atteinte cardiaque, l'IRM doit être envisagée [179].

Chez les patients présentant un risque d'arythmie maligne, l'holter ECG et l'enregistreur à boucle implantable doivent être envisagés [180].

## **6. MANIFESTATIONS RENALES :**

Les atteintes rénales dans la ScS comprennent la crise rénale sclérodermique, largement reconnue comme la complication mortelle la plus fréquente de la ScS avant l'introduction des

inhibiteurs de l'enzyme de conversion [181], mais aussi plusieurs troubles rénaux chroniques (IRC) et de réduction de la fonction rénale [182–186] :

- Glomérulonéphrite avec ANCA anti-MPO positifs.
- Néphropathie associée aux antiphospholipides.
- Néphropathie liée aux pénicillamines.
- Analyse d'urine anormale (microalbuminurie et une Protéinurie).
- Réduction isolée du débit de filtration glomérulaire.
- Altération des marqueurs endothéliaux vasculaires.
- Syndrome cardio-rénal (SCR) de type 5.
- Crise rénale sclérodermique normotensive.

La CRS concerne 5 % des patients atteints de ScS. Elle survient chez 20 à 25 % des patients sclérodermiques ayant des anticorps anti-ARN polymérase de type III positifs [186]. Elle complique presque exclusivement les formes diffuses de la maladie, et se manifeste généralement dans les 3 à 5 ans suivant l'apparition des signes de la sclérodermie [187,188].

Les facteurs de risque de survenue de CRS sont une origine afro-américaine, des frottements tendineux, un événement cardiaque récent (l'épanchement péricardique, IVG), une anémie d'apparition récente, une atteinte cutanée diffuse, une présence d'anticorps anti-ARN polymérase III, et un traitement par corticostéroïdes à fortes doses ou même de faibles doses pendant une longue durée [189].

Les caractéristiques cliniques comprennent une hypertension modérée à sévère d'apparition récente et brutale, ainsi qu'une insuffisance rénale sans signes de glomérulonéphrite [190]. La pression artérielle est supérieure à 150/90 mmHg dans 90% des patients atteints de CRS, alors qu'elle est normale chez 10 % des cas. Ces derniers nécessitent la présence d'une augmentation rapidement progressive de la créatinine ou la présence d'une anémie hémolytique microangiopathique pour être diagnostiqués [191].

L'hypertension s'accompagne fréquemment de symptômes d'hypertension maligne tels qu'une vision floue, des céphalées voire des convulsions, souvent suivies d'un OAP et d'une insuffisance rénale. Outre cette présentation clinique, une anémie hémolytique avec Schizocytes et une thrombopénie sont fréquemment observés chez 50 % des patients. La protéinurie, si elle est observée, est généralement inférieure à 1 g par jour, Une hématurie microscopique est fréquemment présente [192].

En cas de doute diagnostique, une biopsie rénale peut être envisagée qui montre des modifications typiques proches de celles présentes dans l'HTA maligne [187].

## **7. MANIFESTATIONS MUSCULOSQUELETTIQUES :**

Les atteintes musculosquelettiques sont observées chez presque tous les patients sclérodermiques, mais elles peuvent être négligées en cas d'atteinte grave des organes internes. Elles comprennent des atteintes articulaires (érosion, pincement, arthralgie), osseuses (acro-ostéolyse), tendineuses (frictions, ténosynovite) et musculaires (myopathie inflammatoire, diminution de la force musculaire, myopathie fibrosante). Toutes ces caractéristiques ne sont pas spécifiques, mais leur association évoque fortement le diagnostic [193,194].

### **7.1. Acro-ostéolyse :**

Elle se déroule en trois stades, un stade initial inflammatoire, puis une fibrose avec des rétractions et des contractures des doigts, conduisant à des déformations dites en griffe entraînent des troubles fonctionnels majeurs, et finalement un stade d'acro-ostéolyse [195].

L'acro-ostéolyse peut être observée aux stades avancés de la ScS cutanée diffuse, elle fait référence à une résorption progressive de la touffe terminale, évoluant vers un "crayonnage" de la phalange distale, ou moins fréquemment affectant la diaphyse des phalanges distales (ostéolyse "en bande"). Les bords sont nets et la raréfaction osseuse est absente. En général, plusieurs phalanges distales sont touchées (Figure24).



**Figure 24 : Cas d'acro-ostéolyse dans la sclérose systémique [196].**

L'acro-ostéolyse semble être un marqueur de la gravité de la maladie étant donné son association avec la calcinose [197]. Les autres localisations typiques de résorption osseuse sont les os du carpe, l'extrémité distale des deux os de l'avant-bras, la clavicule distale, la mandibule, les faces postérieures des côtes supérieures et la colonne vertébrale [198].

Bien que l'arthralgie soit fréquente, les modifications érosives et l'amincissement du cartilage sont possibles mais restent peu fréquents au début de la maladie. Une arthrite inflammatoire et une véritable synovite pouvant simuler une polyarthrite rhumatoïde peuvent également être observées impliquant les articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, du poignet et de la cheville. Une atteinte sévère et sélective de l'articulation trapézo-métacarpienne avec résorption osseuse sous-chondrale, calcifications de l'interligne articulaire et subluxation radiale de la première articulation carpo-métacarpienne a été rapportée comme évocatrice d'une ScS. Bien qu'elle puisse être observée, l'ankylose reste rare [199]. En raison de la coexistence d'une fibrose cutanée ou d'un œdème sous-cutané, l'évaluation clinique de l'épanchement articulaire et de l'amplitude des mouvements peut être difficile [200].

Les crissements tendineux dus à l'inflammation, à l'œdème et à la fibrose de la gaine tendineuse peuvent être observés dans 30 % des cas au niveau des mains, des genoux et des chevilles, en particulier chez les patients atteints d'une maladie cutanée diffuse. Ils sont de mauvais pronostic [200].

## **7.2. Atteinte musculaire :**

L'atteinte musculaire dans la ScS peut avoir plusieurs origines. Une myopathie inflammatoire ou une véritable myosite peut être observée chez 10 % des cas. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire proximale, une augmentation des enzymes musculaires et une biopsie révélant une myosite inflammatoire. Les patients sclérodermiques peuvent présenter une faiblesse musculaire secondaire à la malnutrition ou au déconditionnement dû à la fibrose cutanée et l'atteinte articulaire. Certains patients atteints de ScS peuvent présenter une myopathie fibrosante dû à l'atteinte directe des muscles entraînant une fibrose et une atrophie musculaires. Ces patients peuvent présenter de légères élévations de la créatine kinase et la biopsie révèle une fibrose et une atrophie avec peu ou pas d'inflammation. Ces anomalies disparaissent généralement après l'instauration d'un traitement immunomodulateur pour la sclérose cutanée diffuse [201].

## **8. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :**

L'atteinte neurologique est désormais considérée comme un événement primaire de la ScS, et non comme un événement rare ou le résultat de complications de la maladie telles que la pneumopathie, l'HTA, la cardiopathie, l'athérosclérose et la maladie rénale.

Selon plusieurs études, entre 1 et 40 % des patients atteints de ScS présentent des manifestations neurologiques [202]. Les atteintes neurologiques semblent être plus fréquents chez les patients qui ont des anticorps anti-U1RNP et des anticorps anti-Scl70 [203].

Les symptômes neurologiques sont rares. Ils concernent plus souvent le système nerveux périphérique, bien que les systèmes nerveux central et autonome soient aussi impliqués [204].

Dans une revue systématique, Amaral et al. ont décrit 442 cas d'atteinte du système nerveux périphérique : Ces cas comprenaient une neuropathie sensorielle, une neuropathie périphérique sensitivomotrice, une mononeuropathie multiple, une atteinte des nerfs crâniens, une atteinte du plexus brachial et lombaire, un syndrome du canal carpien et une myopathie. En outre, une atteinte du système nerveux central a été rapportée dans un nombre limité de cas (177), tels que des céphalées, des crises épileptiques, des troubles cognitifs, des AVC, une myélite transverse, une hémiparésie, une compression médullaire et d'autres manifestations du système nerveux central [35]. Des hyper-intensités de la substance blanche ont été observées dans plusieurs études récentes par l'IRM chez des patients asymptomatiques. La gravité ou l'ancienneté de la maladie n'ont aucune influence sur les altérations IRM [204].

Les patients sclérodermiques présentent également de troubles psychologiques tels que la dépression et l'anxiété, qui peuvent toucher jusqu'à 50 % des patients d'où la nécessité d'une évaluation psychiatrique des patients atteints de ScS [205].

## **9. ATTEINTE THYROÏDIENNE :**

L'hypothyroïdie est observée chez près de 15 % des patients atteints de la sclérodermie systémique, en particulier dans les formes diffuses de la maladie, et peut être due à une fibrose thyroïdienne. En outre, les patients atteints de ScS peuvent présenter des affections thyroïdiennes auto-immunes telles que la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow [206].

## **10. ATTEINTES OCULAIRES :**

Les atteintes oculaires chez les patients atteints de ScS sont diverses, notamment la kérato-conjonctivite sèche, la blépharite, les anomalies des paupières, du ptérygion, les varices orbitaires et conjonctivales, le développement de cataracte, de la dystrophie de Fuchs et du glaucome et les affections rétinienne telles que l'occlusion de la veine centrale de la rétine ou les drusen maculaires [207]. Il faut noter que certaines de ces atteintes restent discutables et probablement des événements coïncidents qui ne sont apparemment pas liées à la ScS (la dystrophie de Fuchs par exemple) [208].



---

# *Examens paracliniques*

---



## **1. BIOLOGIE :**

-Un hémogramme complet doit être réalisé à la recherche d'une anémie qui peut être multifactorielle. L'anémie microcytaire hypochrome est le type d'anémie la plus fréquente chez les patients atteints de ScS, elle résulte de microhémorragies gastro-intestinales relativement fréquentes et de l'ectasie vasculaire antrale gastrique. Les patients atteints de ScS peuvent développer une anémie mégaloblastique secondaire à la malabsorption de l'acide folique et de la vitamine B12. La présence d'une anémie hémolytique microangiopathique avec schizocytes peut être signe d'une crise rénale sclérodermique [209].

-L'urée et la créatinine ainsi que la protéinurie de 24h ou le rapport protéinurie/créatininurie doivent être surveillés en permanence [132].

-Les marqueurs de l'inflammation ne sont généralement pas spécifiques, bien que leur élévation puisse être observée en cas de myopathie inflammatoire active ou d'arthrite inflammatoire [210].

-La créatine kinase, l'aldolase et d'autres enzymes musculaires peuvent être augmentées, en particulier chez les patients atteints de myopathie inflammatoire [152].

## **2. LA CAPILLAROSCOPIE UNGUEALE :**

La capillaroscopie unguéale est une technique simple, rapide et non invasive qui permet un examen qualitatif et quantitatif de la microcirculation, ce qui permet une détection précoce des anomalies. Normalement, les capillaires du pli de l'ongle sont disposés parallèlement à la surface de la peau, ce qui permet un examen morphologique complet [211].

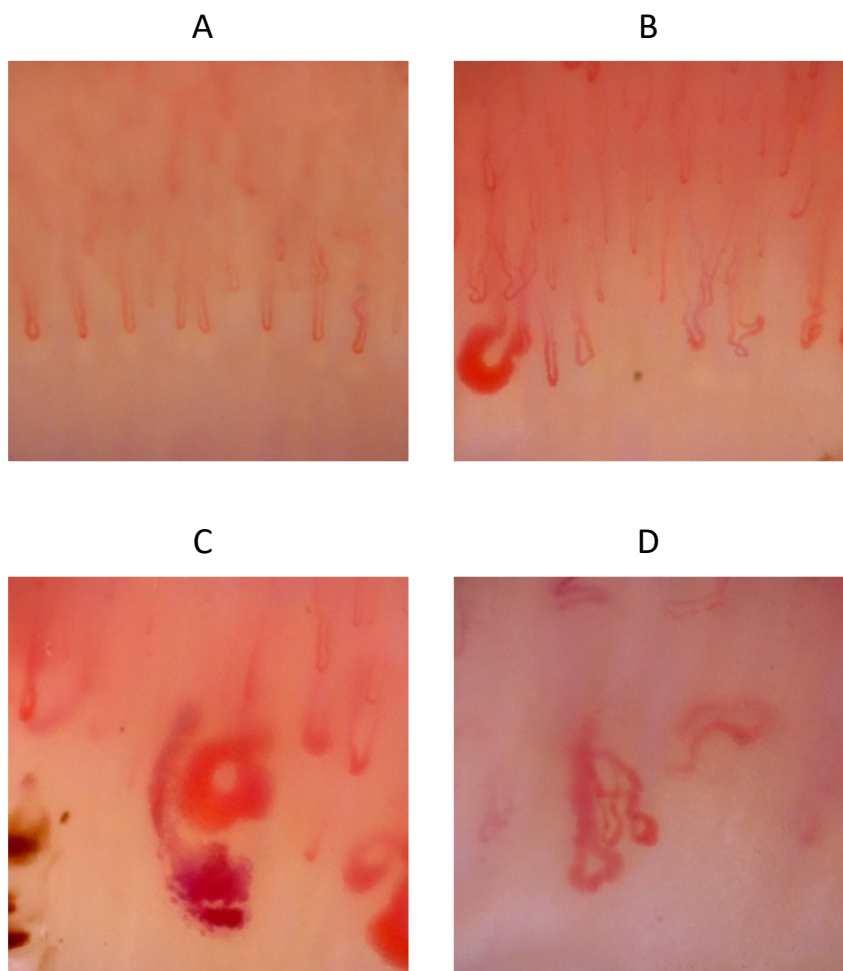
L'une des principales indications de la capillaroscopie est de différencier les phénomènes de Raynaud primaire et secondaire. La capillaroscopie fait partie des recommandations 2013 de l'ACR/EULAR [10]. Elle est considérée comme un examen clé dans le diagnostic et l'évaluation initiale de la sclérodermie systémique ainsi que dans le suivi de l'évolution de la maladie.

La classification de Cutolo décrit trois stades capillaroscopiques progressifs dans la ScS : "précoce", "actif" et "tardif" [212].

Le stade "précoce" est caractérisé par la présence de quelques mégacapillaires, des micro hémorragies uniques et une architecture capillaire préservée sans perte capillaire.

Le stade "actif" se définit par la présence de multiples mégacapillaires et des micro hémorragies, une perturbation légère de l'architecture capillaire et une perte modérée de capillaires.

Le stade "tardif" se définit par la présence d'une perte sévère de capillaires avec des zones avasculaires étendues, une désorganisation complète de l'architecture du lit capillaire et des dystrophies ramifiées.



**Figure 25 : La capillaroscopie unguéale évolue au cours de la ScS [11].**

A- Architecture capillaire normale.

B- Stade précoce : capillaires dilatés à densité préservée, hémorragies rares.

C. Stade actif : capillaires dilatés à densité réduite, microhémorragies, avec quelques zones avasculaires, désorganisation modérée.

D. Stade tardif : Dystrophies ramifiées et zones avasculaires.

### **3. ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES :**

Les auto-anticorps constituent non seulement un outil de diagnostic essentiel, mais ils permettent également de stratifier les patients en fonction du pronostic et de la gravité de la maladie. Les anticorps antinucléaires (ANA) sont détectables chez plus de 90 % des patients atteints de la ScS [213].

Les anticorps anti-topoisomérase, les anticorps anti-centromères et les anticorps anti-ARN polymérase III sont les plus fréquemment détectés, tandis que les anticorps anti-Th/To, les anticorps anti-fibrillarine et les anticorps anti-NOR90 sont plus rares [214]. Ces anticorps sont relativement spécifiques de la ScS de sorte qu'ils ont été inclus dans les critères de classification de la ScS de l'ACR/EULAR [215]. D'autres auto-anticorps ciblant les protéines PM/Scl (PM/Scl-100 et PM-Scl-75), Ro52 (également appelé TRIM21) ou Ku ne sont pas spécifiques de la ScS et sont également présents dans d'autres maladies auto-immunes systémiques [216].

**Tableau 9 : Résumé de la sensibilité et de la spécificité des anticorps dans la ScS [217].**

| Anticorps               | Sensibilité | Spécificité |
|-------------------------|-------------|-------------|
| Anti-centromère         | 33%         | 99.9%       |
| Anti-topoisomérase I    | 34%         | 99.6%       |
| Anti-ARN polymérase III | 10-20%      | 98.8%       |
| RP-155                  | 5.7%        | 99.3%       |
| RP-11                   | 5.2%        | 100%        |
| Anti-U3 RNP             | 3.74%       | 98.70%      |
| Anti-Th/To              | 3.3%        | 98.70%      |
| Anti-U11/U12            | NA          | 100%        |
| Anti-Ro52               | 18.1%       | 50%         |
| Anti-Ku                 | 4.7%        | 96%         |
| PM/Scl-75               | 10.9%       | 93.3%       |
| PM/Scl-100              | 6.8%        | 98%         |
| NOR-90                  | 4.8%        | 96.7%       |
| Anti-récepteur du PDGF  | 0.95%       | 100%        |

**Les anticorps anti-centromères** sont présents chez environ 20 à 38 % des patients atteints de ScS avec une spécificité de 99,9 % et une sensibilité de 33 % [217]. Ils sont principalement dirigés contre 4 antigènes du centromère (CENP -B, -A, -C, -D). on pense que la protéine CENP-B est la cible principale de la réponse des cellules B anti-CENP dans la ScS [218]. Ils peuvent également être présents dans le syndrome de Sjögren, la cirrhose biliaire

primitive, le phénomène de Raynaud et le lupus érythémateux systémique [219]. Ils sont observés dans les formes limitées de la maladie et rarement dans les formes diffuses. Ils représentent un facteur de risque pour le développement d'HTAP. Ils sont également liés un risque plus faible de pneumopathie interstitielle et un meilleur pronostic par rapport aux autres auto-anticorps [220]. En outre, la présence des anticorps anti-CENP chez les patients atteints du phénomène de Raynaud est un facteur prédictif du développement de la ScS [218].

**Les anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70)** sont présents chez environ 15 à 42 % des patients atteints de ScS avec une spécificité de 90 à 100 % et une sensibilité de 34 % [217]. Les anticorps anti-TopoI sont observés presque exclusivement dans la ScS, tandis que des anticorps anti-TopoII $\alpha$  apparaissent dans différentes maladies auto-immunes [221]. Ils sont observés dans les formes diffuses de la ScS, et rarement dans les formes limitées de la maladie. Ils sont également associés à un risque élevé d'atteinte cardiaque, de pneumopathie interstitielle, d'ulcères digitaux, d'atteintes articulaires et de frottements tendineux [222]. Leur présence est comme un indicateur de pronostic défavorable [223]. L'association entre le phénomène de Raynaud et les anticorps anti-Scl-70 définit une ScS préclinique et constitue un facteur de risque important pour le développement de la ScS [221].

**Les anticorps anti ARN polymérase III** sont les anticorps antinucléaires les plus fréquents dans la ScS, après les anticorps anti-centromères et les anticorps anti-topoisomérase I. Ils sont détectés chez 5 à 31 % des patients atteints de ScS [224]. Les anticorps anti ARN polymérase III peuvent également être observés dans le lupus érythémateux systémique et les syndromes de chevauchement [225]. Ils sont plus spécifiques de l'atteinte cutanée diffuse et associé à un risque plus élevé de la crise rénale sclérodermique, d'atteintes articulaires, de frottement des tendons, de synovite et de myosite. Selon certaines recherches, les tumeurs malignes sont également plus fréquentes chez les patients atteints de ScS et porteurs d'anticorps anti-ARN polymérase III [226].

**Les anticorps anti-fibrillarine (anti-U3-RNP)** sont observés chez 5 à 14 % des patients atteints de ScS. Ils sont plus fréquents chez les patients d'origine Afro-Américains, de sexe masculin, à un âge plus jeune au moment du diagnostic. La présence des anticorps anti-U3-RNP est associée à un risque plus élevé d'HTAP, d'atteinte gastro-intestinale, d'une myosite et d'un pronostic défavorable [224,227,228].

**Les anticorps anti-Th/To** sont détectés chez environ 1 à 13 % des patients atteints de ScS avec une spécificité élevée de 99 % bien qu'ils puissent également être observés dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la maladie inflammatoire de l'intestin [10]. Les anticorps anti-Th/To sont généralement observés dans les formes limitées de la maladie. Ils sont associés à un risque élevé de pneumopathie d'HTAP, de péricardite et de myosite, ce qui explique les taux de survie les plus bas chez les patients anti-Th/To+ parmi les patients aux formes limités (78% à 5ans et 65% à 10 ans). En revanche, l'atteinte cutanée diffuse, l'atteinte articulaire, l'atteinte musculaire et l'insuffisance rénale sont moins fréquentes [229]. Les patients atteints du phénomène de Raynaud isolé ont un risque élevé de développer une ScS s'ils ont des anticorps anti-Th/To [221].

**Les anticorps anti-PM/Scl** sont détectés avec une prévalence allant de 3 à 11% des patients atteints de ScS avec une spécificité de 96,9% et une sensibilité de 12,5%. Ils ciblent le complexe macromoléculaire nucléolaire PM/Scl. Les principales protéiques auto-antigéniques ont été identifiées et nommées PM/Scl-75 et PM/Scl-100 selon leur poids moléculaire [217]. Les anticorps anti-PM/Scl définissent les patients sclérodermiques avec une fréquence élevée de pneumopathie interstitielle, de calcinose, de manifestations cutanées de dermatomyosite et de myosite inflammatoire. Ils sont également associés à un risque plus faible d'atteinte œsophagienne, d'atteinte cardiaque et d'HTAP [229]. La PID évolue lentement et a montré un bon résultat fonctionnel chez les patients atteints de ScS anti-PM/Scl+, ce qui explique un risque de décès réduit au cours des dix premières années de l'évolution de la maladie, cependant, ce risque augmente au cours des phases ultérieures [230].

**Les anticorps anti-Ku** sont présents chez environ 2 à 6,6 % des patients atteints de ScS et sont associés de manière significative au syndrome de chevauchement polymyosite/ScS. Ils sont également associés à une atteinte cutanée limitée, à la synovite, à l'arthrite et à la pneumopathie interstitielle diffuse. En revanche, les manifestations vasculaires de la maladie sont rarement observées [231–234].

**Les anticorps anti-SSA/Ro52** sont les auto-anticorps les plus courants dans différentes maladies auto-immunes systémiques et sont présents chez environ 20 % chez les patients atteints de ScS avec une spécificité de 50% et une sensibilité de 18,1%. Plusieurs études ont associé la présence de ces anticorps à un risque élevé de PID et d'HTAP et reconnaissent leur présence comme un indicateur de mauvais pronostic [235–237].

**Les anticorps anti-U11/U12 RNP** sont présents chez environ 3,2 % des patients atteints de ScS et sont associés à des atteintes gastro-intestinales, au phénomène de Raynaud, à la fibrose pulmonaire et à un risque important de mortalité [238–240].

**Tableau 10 : Résumé des associations cliniques et des pronostics des auto-anticorps dans la ScS [217].**

| Anticorps                                       | Association clinique                                                                                                                      | Pronostic                                       |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Anti-Scl-70                                     | Fibrose pulmonaire sévère et atteinte cardiaque, atteinte articulaire, frottement tendineux, ulcères digitaux, CRS, phénomène de Raynaud. | Pronostic défavorable                           |
| Anti-centromère                                 | Phénomène de Raynaud, HTAP, cirrhose biliaire primitive                                                                                   | Meilleur pronostic                              |
| Anti-ARN polymérase III (Anti-RP155, Anti-RP11) | ScScd, CRS, frottement tendineux, synovite, myosite, contractures articulaires et risque de cancer.                                       | Meilleur pronostic                              |
| Anti-fibrillarine (Anti-U3RNP)                  | ScScd, atteinte rénale et cardiaque.                                                                                                      | Pronostic défavorable                           |
| Anti-Ro52                                       | Atteinte pulmonaire, HTAP                                                                                                                 | Pronostic défavorable                           |
| Anti-NXP2                                       | PID, arthrite, ScScd                                                                                                                      | Aucun                                           |
| Anti-hUBF/NOR-90                                | Phénomène de Raynaud, PID, cancer                                                                                                         | Aucun                                           |
| Anti Th/To                                      | PID et CRS. Moins d'atteintes musculosquelettiques.                                                                                       | Pronostic défavorable                           |
| Anti-U11/U12 RNP                                | Phénomène de Raynaud, atteinte gastro-intestinale, PID sévère et risque de mortalité plus élevé                                           | Pronostic défavorable                           |
| Anti-Ku                                         | Myosite, arthrite, contractures articulaires, ulcères au bout des doigts, télangiectasie et PID                                           | Meilleur pronostic                              |
| Anti-PM75                                       | Calcinose et atteinte gastro-intestinale, arthrite, myosite, PID, HTAP.                                                                   | Meilleur pronostic                              |
| Anti-PM100                                      | Calcinose, arthrite, myosite, PID, HTAP, mais peu d'atteintes gastro-intestinales.                                                        | Meilleur pronostic                              |
| Anti-PM/Scl                                     | Phénomène de Raynaud, arthrite, myosite, atteinte pulmonaire, calcinose et symptômes de sclérose.                                         | Meilleur pronostic                              |
| Anticorps spécifiques des myosites (MSA)        | Différentes caractéristiques cliniques                                                                                                    | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anticorps associés à la myosite (MAA)           | Myosite, PID                                                                                                                              | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-Jo1                                        | Ont été associés à la polymyosite et au syndrome des anti-synthétases.                                                                    | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-TIF1 $\gamma$                              | Arthrite                                                                                                                                  | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-SRP                                        | Ont été associés à la myosite                                                                                                             | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-Mi-2 $\alpha$                              | Calcinose, arthrite                                                                                                                       | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-Mi-2 $\beta$                               | Calcinose, arthrite                                                                                                                       | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-PL-7                                       | Arthrite, PID                                                                                                                             | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-PL-12                                      | PID                                                                                                                                       | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-MDA5                                       | PID                                                                                                                                       | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-EJ                                         | Calcinose, PID                                                                                                                            | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-OJ                                         | Aucune caractéristique clinique spécifique dans la ScS                                                                                    | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |
| Anti-SAE1                                       | Ont été associés à la myosite                                                                                                             | Pas d'association avec le pronostic dans la ScS |

#### **4. AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES [132]:**

**Les radiographies des extrémités** peuvent révéler une calcinose et une résorption osseuse de la phalange distale. On peut observer une ostéopénie périarticulaire. Les érosions périarticulaires sont rares.

**L'échographie musculosquelettique** peut révéler des signes de ténosynovite.

**L'électromyogramme** est l'examen clé en cas de suspicion d'atteinte musculaire ; si les résultats sont anormaux, une biopsie musculaire est alors indiquée.

**La TDM à haute résolution** est l'outil indispensable pour l'étude de la pneumopathie interstitielle diffuse.

**L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)** révèle un syndrome restrictif avec une diminution des volumes pulmonaires et du rapport VEMS/CVF. La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) peut également être réduite.

**L'échocardiographie transthoracique** est généralement réalisée en cas de suspicion d'HTAP, bien qu'un **cathétérisme cardiaque droit** doit être réalisé afin de confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire et d'exclure d'autres étiologies possibles.

**L'holter ECG et l'enregistreur à boucle implantable** peuvent être envisagés pour détecter les arythmies.

**L'échocardiographie transthoracique** permet de mettre en évidence les épanchements péricardiques.

**Une IRM cardiaque** peut être envisagée chez les patients présentant une atteinte cardiaque.

**L'endoscopie supérieure et la manométrie œsophagienne** peuvent être utilisées en cas de suspicion d'atteinte des voies digestives supérieures et de l'œsophage.

**Le scanner thoraco-abdominal** peut révéler une dysmotilité œsophagienne qui entraîne une dilatation de l'œsophage et la présence d'un excès d'air dans l'œsophage.



---

# *Diagnostic différentiel*

---



D'autres maladies peuvent entraîner des manifestations cutanées cliniquement similaires de celles observées au cours de la ScS. Le diagnostic différentiel comprend (Tableau 11) :

**Tableau 11 : Etats sclérodermiformes et pseudo-sclérodermies. [241]**

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maladies apparentées à la sclérodermie                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Sharp (connectivite mixte)</li> <li>• Sclérodermies professionnelles (silice, etc.)</li> <li>• Syndrome des huiles toxiques</li> <li>• Syndrome myalgie-éosinophilie (L-tryptophane)</li> <li>• Réaction sclérodermiforme du greffon contre l'hôte</li> <li>• Scléroses induites par des toxiques ou des médicaments (silicone, bléomycine, sotalol et iode radioactif, taxanes, gemcitabine, pémétréxed, tégafur et 5-FU, cocaïne, anorexigènes, etc.)</li> </ul> |
| Scléroses avec gammapathie monoclonale                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sclérœdème de Buschke</li> <li>• Amylose « sclérodermie amyloïde »</li> <li>• POEMS syndrome</li> <li>• Scléromyxœdème</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| syndromes sclérodermiformes acquis localisés                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipodermatosclérose</li> <li>• Syndrome carcinoïde</li> <li>• Porphyrie cutanée tardive</li> <li>• Rhumatisme fibroblastique</li> <li>• Iatrogènes</li> <li>• Fasciite palmaire -arthrite</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Autres maladies                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sclérœdème des diabétiques</li> <li>• Lymphomes cutanés</li> <li>• Fibrose systémique néphrogénique</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Scléroses cutanées de l'enfant et génodermatoses sclérodermiformes de l'adulte. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sclérœdème infantile</li> <li>• Syndrome de la peau cartonnée (stiff skin syndrome)</li> <li>• Phénylcétonurie</li> <li>• Syndrome de Winchester</li> <li>• Syndrome de Werner (progeria de l'adulte)</li> <li>• Progeria de Hutchinson-Gilford</li> <li>• Acrogéria</li> <li>• Pachydermopériostose</li> <li>• Scléroatrophie de Huriez</li> <li>• Poikilodermie de Weary</li> </ul>                                                                                          |

A la différence de la sclérose systémique, ces syndromes sclérodermiformes acquis localisés ou diffus sont cliniquement différents, et le plus souvent marqués par une faible prévalence des atteintes des organes internes, l'absence du phénomène de Raynaud, d'auto-anticorps antinucléaires et d'anomalies à la capillaroscopie unguéale [242].



---

# *Traitement*

---



La prise en charge de la sclérose systémique est complexe compte tenu de sa rareté et de la diversité des manifestations. De nombreuses agents ont été étudiés pour le traitement des différentes manifestations de la ScS, mais il n'existe pas assez d'essais randomisés contrôlés démontrant l'efficacité de l'une ou l'autre de ces agents. Malgré les progrès récents dans la prise en charge des complications de la ScS, il n'existe pas à ce jour un traitement de fond efficace approuvé pour guérir la maladie. Le traitement a pour objectif de limiter la progression de la maladie, de soulager les symptômes et d'optimiser la qualité de vie. Les stratégies thérapeutiques doivent prendre en charge les systèmes affectés et prévenir les complications. Elles devraient idéalement cibler plusieurs, voire la totalité des voies pathogéniques, y compris celles impliquées dans l'activation immunitaire, l'inflammation à médiation immunitaire, la vasculopathie et la fibrose. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation pré-thérapeutique au moment du diagnostic, ainsi que de dépistages de suivi à intervalles réguliers avec le traitement nécessaire.

## **1. TRAITEMENT DU PHENOMENE DE RAYNAUD :**

### **1.1. Traitements non pharmacologiques :**

- La protection du froid et de l'humidité : habiller chaudement, ports de gants chauffants, vêtements chauffants, ...
- Arrêt du tabac.
- Eviter les médicaments pouvant aggraver le PR, en particulier les bêta-bloquants.
- Eviter toutes les activités pouvant entraîner des microtraumatismes.
- Eviter toute source de stress ou d'anxiété.

### **1.2. Mesures pharmacologiques :**

**Les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques** (par exemple, la nifédipine) sont considérés comme le traitement de première intention du phénomène de Raynaud. Ils permettent de réduire la fréquence et la gravité des vasospasmes (Figure X) [243].

**Les analogues de la prostacycline** constituent un traitement avancé réservé aux formes sévères du phénomène de Raynaud avec troubles trophiques. Il existe différents schémas d'administration de l'iloprost, mais en général, on ne dépasse pas plus de 2 mg/kg/min sur une période de 1 à 5 jours, tout en continuant les autres traitements [244].

**Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 :** Le sildénafil, le tadalafil et le vardenafil provoquent une vasodilatation en inhibant la dégradation du GMP cyclique, permettant de réduire la fréquence, la durée et la sévérité des crises du phénomène de Raynaud. Ils peuvent être indiqués en cas de résistance ou d'intolérance aux inhibiteurs calciques [245].

**Les nitrates topiques,** tels que la nitroglycérine, peuvent être utiles pour soulager temporairement des symptômes [246].

**D'autres médicaments, tels que la fluoxétine, l'aspirine, l'atorvastatine et le losartan,** peuvent être bénéfiques pour certains patients, mais ne sont pas recommandés par EUSTAR-EULAR soit en raison de leurs faible efficacité ou de leurs effets secondaires possibles [247–251].

## **2. TRAITEMENT DES ULCERES DIGITAUX :**

Les ulcères digitaux liés à une vasculopathie nécessitent généralement une approche thérapeutique progressive, impliquant fréquemment une combinaison des médicaments vasodilatateurs et vasoactifs, tels que les inhibiteurs calciques (nifédipine/diltiazem), les inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil), les analogues de la prostacycline (iloprost intraveineux) et les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan) (figure 26).

**Les inhibiteurs calciques** sont souvent le traitement de première intention pour la cicatrisation et la prévention des ulcères digitaux, sur la base de données limitées [247].

**Les inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil et tadalafil)** permettent d'améliorer et de réduire le nombre d'ulcères digitaux selon une méta-analyse de trois études sur ces médicaments [252].

Les analogues de la **prostacycline** (iloprost intraveineux) peuvent être utilisés en cas de résistance aux thérapies orales ou en cas d'ischémie critique, ils semblent avoir un meilleur impact sur la cicatrisation et la réduction du nombre d'ulcères digitaux [253–255].

**Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline** agissent en inhibant la vasoconstriction et la prolifération des fibroblastes et des muscles lisses [252]. Le bosentan (double antagoniste) s'est avéré efficace dans la prévention secondaire des ulcères digitaux. Malheureusement, il n'améliore pas la cicatrisation des ulcères digitaux existants [256,257].

Jusqu'à 30% des patients atteints de ScS présentent des ulcères digitaux réfractaires. Les autres options pharmacologiques comprennent les antiplaquettaires et les anticoagulants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les statines, le rituximab et le tocilizumab (en cas d'indication pour la prise en charge de la PID) [258].

**Les soins appropriés des plaies** sont essentielles dans la PEC des ulcères digitaux.

**Le débridement** des tissus nécrotiques et calcifiés de l'ulcère peut réduire la douleur et favoriser la cicatrisation [259].

**L'amputation** peut être nécessaire en cas d'ostéomyélite ou de gangrène.

**Les injections de toxine botulique** et la **sympathectomie digitale** se sont révélées efficaces dans certains essais. Il existe également des preuves récentes en faveur de l'utilisation de la **greffe de graisse** pour la cicatrisation des ulcères digitaux [260–262].

|                 | Phénomène de Raynaud                                                                                                                                                                       | Ulcères digitaux                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Première ligne  | Inhibiteurs calciques                                                                                                                                                                      | Inhibiteurs calciques                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Deuxième ligne  | Inhibiteur de la PDE5 ou analogues de la prostacycline par voie intraveineuse.                                                                                                             | Pour la prévention de nouveaux ulcères : bosentan<br>Pour la cicatrisation ou la prévention de nouveaux ulcères : inhibiteur de la PDE5, analogues de la prostacycline par voie intraveineuse. | <b>Mesures générales :</b><br>- Éviter le froid et les traumatismes<br>- Porter des vêtements chauffants.<br>- Arrête de Tabac                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Troisième ligne | Analogues de la prostacycline ou inhibiteur de la PDE5                                                                                                                                     | Analogues de la prostacycline                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Autres          | Nitroglycérine<br>Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, aspirine, toxine botulique, fluoxétine, pentoxifylline.<br>Sympathectomie digitale, anticoagulation, greffe de graisse. | Sympathectomie digitale, analgésiques, atorvastatine, toxine botulique, greffe de graisse.<br>S'inscrire à un essai                                                                            | <b>Situations particulières :</b><br>- Envisager l'utilisation d'ATB, les soins de la plaie et la PEC de la douleur en cas d'infection.<br>- Les ATB par voie orale ne doivent être administrés sauf en cas de suspicion d'infection.<br>- En cas d'abcès ou d'ostéomyélite, un débridement chirurgical peut être justifié.<br>- En cas de présence d'une gangrène, l'amputation d'un doigt ou d'un membre doit être envisagée. |

**Valeur de la recommandation du consensus d'experts :**  
Vert = forte  
Orange = possible  
Rouge = faible ou preuves historiques

**Figure 26 : TTT du phénomène de Raynaud et des ulcères digitaux dans la ScS [263].**

### **3. TRAITEMENT DE LA SCLEROSE CUTANEE :**

#### **3.1. Traitement non pharmacologique :**

La prise en charge de la fibrose cutanée doit inclure de mesures générales associée à une éducation du patient telles que la physiothérapie, la chaleur, les massages, les exercices d'étirement réguliers, les attelles et l'ergothérapie [264].

#### **3.2. Immunosuppression pour la fibrose cutanée :**

Le **mycophénolate mofétil** est considéré comme le traitement de première intention de la fibrose cutanée, y compris chez ceux qui ont une PID concomitante [265–267]. Dans un essai contrôlé randomisé (SLS II), Le mycophénolate mofétil a amélioré le score de Rodnan (diminution de 4,9) chez 71,7 % de patients traités avec des doses allant jusqu'à 3 g/jour pendant 2ans [268,269].

Le **cyclophosphamide** a amélioré significativement le score de Rodnan chez 73,6 % de patients traités dans l'étude SLS II (-5,35 avec un traitement oral au cyclophosphamide pendant un an) ainsi qu'un effet modeste sur la PID ; toutefois, cet effet disparaît à l'arrêt du traitement [270,271].

Le **méthotrexate** (15-25 mg/semaine) a été étudié dans deux ECR et a démontré une amélioration significative du score de Rodnan modifié au stade précoce de la sclérose systémique cutanée diffuse (-5 points), bien qu'il n'ait pas eu d'effets bénéfiques sur la maladie pulmonaire ou les autres organes atteints [272,273].

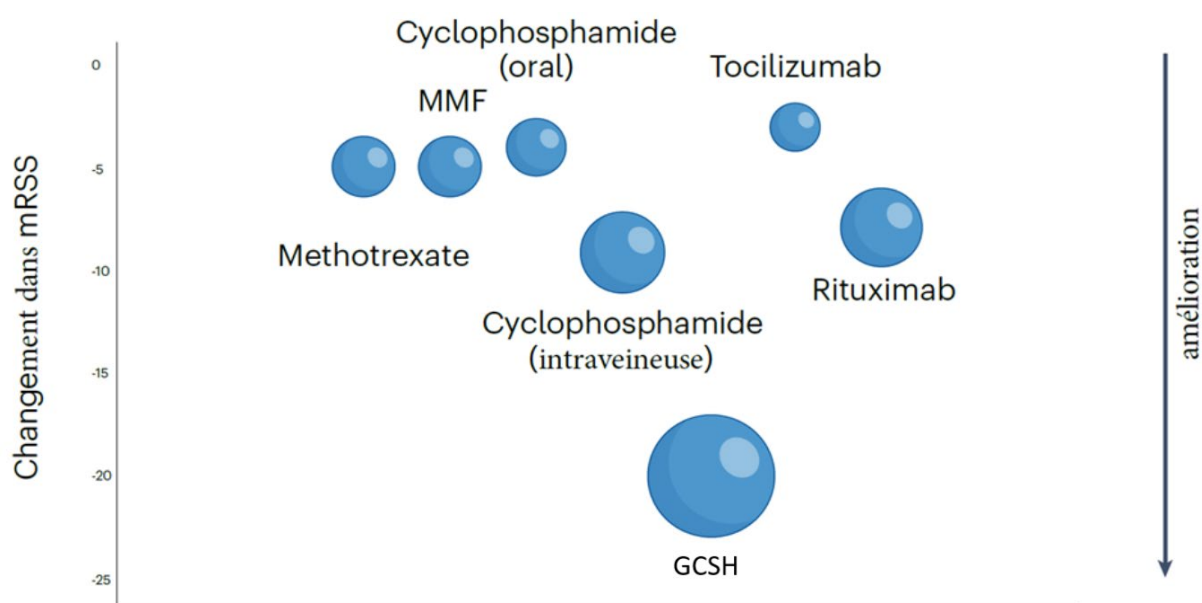
#### **3.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) :**

La GCSH permet de réduire considérablement la fibrose cutanée et pulmonaire dans la sclérose systémique. Il a l'effet le plus important sur la fibrose cutanée à ce jour avec une différence d'environ 10 points dans le score de Rodnan par rapport à 12 perfusions de cyclophosphamide une fois par mois (Essais cliniques : Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS), Autologous non-myeloablative haemopoietic stemcell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST), Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT)) [274–277].

La GCSH est généralement réservée aux patients atteints d'une sclérose systémique sévère, réfractaire aux autres immunosuppresseurs et dont le pronostic est défavorable (le taux de survie attendu n'est que de 50 % à 5 ans) [278].

### 3.4. Les nouvelles thérapies pour la fibrose cutanée :

Les nouvelles options thérapeutiques comprennent la thérapie de déplétion des cellules B basée sur le **rituximab** (anti-CD20), la thérapie anti-IL-6 basée sur le **tocilizumab**, l'inhibition de la tyrosine kinase basée sur le **nintedanib**, l'inhibition de la costimulation des lymphocytes T basée sur **l'abatacept**, et d'autre encore [279–282].



**Figure 27 : Effet du traitement sur la peau dans la ScS.**

Cette figure illustre les effets des traitements immunosuppresseurs sur la peau dans la sclérodémie systémique. Le score cutané de Rodnan modifié (mRSS) est mesuré sur une échelle de 0 à 51 points. La taille de chaque cercle reflète la taille de l'effet du traitement (en tenant compte de la taille de l'échantillon et de l'écart type), reflétant l'évolution du mRSS du plus petit (l'effet du traitement au tocilizumab) au plus grand (l'effet de la transplantation des cellules souches hématopoïétiques (GCSH), comme on le voit dans l'essai ASTIS) [263].

#### **4. TTT DES ATTEINTES MUSCULOSQUELETTIQUES :**

La plupart des patients atteints de ScS présentent des arthralgies légères qui répondent bien aux antalgiques et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les corticoïdes par voie orale peuvent être indiqués avec des doses initiales d'équivalent prednisone ne dépassant pas 15 mg/j puis une diminution progressive des doses, inférieures à 10 mg/j [116].

Les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), tels que l'hydroxychloroquine et le méthotrexate, peuvent être utilisés pour traiter l'arthrite inflammatoire. Dans les cas d'arthrite inflammatoire sévère réfractaire, les anti-TNF peuvent être utilisés [283]. La kinésithérapie et l'ergothérapie sont essentielles pour la prévention des contractures [132].

La prise en charge de la myosite inflammatoire est similaire à celle de la polymyosite, bien qu'il faille éviter les doses élevées de corticostéroïdes, en particulier dans les formes diffuses de la maladie où il ne faut pas dépasser 0,5 mg/kg/j en combinaison aux agents immunosuppresseurs tels que le méthotrexate [132].

En outre, Les agents immunosuppresseurs sont moins efficaces que la kinésithérapie et les exercices physiques dans la prise en charge de la myopathie non inflammatoire de la ScS [132].

#### **5. TRAITEMENT DE LA PNEUMOPATHIE INERTIELLE :**

##### **5.1. Traitements symptomatiques [263] :**

- TTT du reflux gastro-œsophagien afin d'éviter l'aggravation de la PID par aspiration.
- Arrêt du tabac
- Vaccinations (antigrippale, anti-COVID-19, anti-pneumococcique)
- Oxygénothérapie en cas d'hypoxie ou de désaturation à l'effort ou en position allongée
- Rééducation et réadaptation pulmonaire
- TTT précoce en cas d'infection et prophylaxie antibiotique en cas d'infections pulmonaires fréquentes.

## **5.2. Traitement immunosuppresseur de ScS-PID :**

Le traitement par **cyclophosphamide** dans l'atteinte pulmonaire dans la ScS a été étudié pour la première fois par l'essai SLS I (Scleroderma Lung Study I) [270], puis par l'essai FAST (Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial) en 2006 [284] (tableau 12). Les résultats de l'essai SLS II en 2016, qui comparait le cyclophosphamide au **mycophénolate mofétil**, et l'étude SENSICIS (Safety and Efficacy of Nintedanib in Systemic Sclerosis) en 2019 [285]. Le traitement par MMF pendant 2 ans ou du cyclophosphamide par voie orale pendant 1 an a amélioré significativement la fonction pulmonaire au cours des 2 ans de l'étude, mais le MMF a été mieux toléré [266].

**Le tocilizumab**, un anticorps monoclonal anti-IL-6, a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 2021 en tant que traitement de la PID associée à la ScS. D'après l'essai focuSSced III, le tocilizumab n'a pas eu d'effet sur la fibrose cutanée. Cependant, il a un effet positif sur l'atteinte pulmonaire évaluée par la capacité vitale forcée et sur l'étendue de la PID observée à la TDM [286].

**L'azathioprine** a été envisagée dans le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse en cas d'intolérance au mycophénolate mofétil, car quelques petites études ont démontré l'efficacité de la cyclophosphamide suivie de l'azathioprine pour l'entretien [284].

**Les corticoïdes** sont rarement utilisés dans la PID et ne sont généralement pas recommandés à cause de leur faible efficacité et de la fréquence des effets indésirables tels que les infections, l'ostéoporose et les changements métaboliques, et ils peuvent également augmenter le risque de crise rénale sclérodermique, en particulier chez les patients anti-ARN polymérase III positifs avec une atteinte cutanée diffuse précoce [287].

## **5.3. Traitements anti-fibrotiques pour la ScS-PID :**

Le **nintedanib**, un inhibiteur de la tyrosine kinase, est autorisé dans de nombreux pays pour le traitement de la PID. Les essais cliniques randomisés, notamment l'essai SENSICIS et l'essai INBUILD, ont montré un ralentissement de la baisse de la CVF chez les patients présentant une PID associée à la ScS [288].

**La pirféridone** a été moins largement étudiée dans l'atteinte pulmonaire associée à la ScS, mais l'étude LOTUSS a rapporté qu'elle est bien tolérée et sûre en cas de combinaison avec un agent immunosuppresseur [289].

#### **5.4. La transplantation pulmonaire pour la ScS-PID :**

La transplantation est la seule thérapie qui peut améliorer les résultats à long terme de la fibrose pulmonaire terminale. Cependant, l'utilisation de la transplantation pulmonaire est limitée par le manque de donneurs et les problèmes de comorbidité. Le reflux est particulièrement problématique car il augmente le risque de développer une bronchiolite après la transplantation. Les résultats des études de cohortes suggèrent que les résultats de la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de sclérodémie systémique sont similaires à ceux des patients atteints d'autres maladies chroniques, et que cette option devrait être réservée en cas de maladie grave ou de mauvais pronostic [290,291].

**Tableau 12 : Traitement de la pneumopathie interstitielle dans la ScS [263] :**

| Type de traitement       | Médicaments et doses                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunosuppression        | Mycophénolate mofétil oral (2-3g/j) ou azathioprine (150mg/j)                                                                                                                                           |
|                          | Cyclophosphamide IV (600mg/m <sup>2</sup> ) ou cyclophosphamide oral 100-150mg/j                                                                                                                        |
|                          | Rituximab deux perfusions IV à 2 semaines d'intervalle, puis une perfusion tous les 6 mois                                                                                                              |
|                          | Tocilizumab 162mg par voie s/c une fois par semaine ou 4-8mg/kg par voie IV tous les mois                                                                                                               |
|                          | D'autres immunosuppresseurs peuvent améliorer la fonction pulmonaire ou réduire l'apparition d'une PID, comme le méthotrexate, mais les données sont moins nombreuses que pour le mycophénolate mofétil |
|                          | Évaluer l'éligibilité aux protocoles d'essais cliniques                                                                                                                                                 |
| Thérapie anti-fibrotique | Nintedanib 150 mg deux fois par jour ; réduire la dose à 100 mg deux fois par jour si elle n'est pas tolérée                                                                                            |
|                          | Possibilité d'envisager la pirféridone; augmenter jusqu'à 801 mg trois fois par jour si toléré ; réduire la dose en cas d'intolérance.                                                                  |
|                          | Évaluer l'éligibilité aux protocoles d'essais cliniques                                                                                                                                                 |
| Autres interventions     | Traitement du reflux gastro-oesophagien.                                                                                                                                                                |
|                          | Arrêt du tabac                                                                                                                                                                                          |
|                          | Vaccinations (antigrippale, anti-COVID-19, anti-pneumococcique)                                                                                                                                         |
|                          | Oxygénothérapie en cas d'hypoxie ou de désaturation à l'effort ou en position allongée                                                                                                                  |
|                          | Rééducation et réadaptation pulmonaire                                                                                                                                                                  |
|                          | Envisager la transplantation pulmonaire                                                                                                                                                                 |

## **6. TRAITEMENT DE L'HTAP :**

### **6.1. Mesures générales [280] :**

- Arrêt du tabac.
- Discuter la contraception.
- Vaccinations (antigrippale, anti-COVID-19, anti-pneumococcique).
- L'exercice physique s'il est toléré.
- Oxygénothérapie en cas d'hypoxie.
- Régime sans sel et diurétiques si surcharge ventriculaire droite et rétention hydrique.
- Les anticoagulants peuvent être utiles.

### **6.2. Traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire :**

La plupart des stratégies thérapeutiques de l'HTAP liée à la ScS se basent souvent sur les expériences de l'HTAP idiopathique [292]. Cependant, l'HTAP liée à la ScS et l'HTAP idiopathique ne sont pas identiques. Outre la vasculopathie pulmonaire, l'HTAP se caractérise également par une atteinte multisystémique liée à la ScS [293]. L'une des principales caractéristiques de la ScS est la réponse auto-immune avec production d'auto-anticorps, ce qui se produit rarement chez les patients atteints d'HTAP idiopathique. Les anticorps antirécepteurs de type A de l'endothéline et les anticorps antirécepteurs de type 1 de l'angiotensine, par exemple, sont plus fréquents dans l'HTAP liée à la ScS que dans l'HTAP idiopathique. Il a été démontré que ces anticorps contribuent au développement de l'HTAP chez les patients atteints de la ScS en augmentant la réactivité endothéliale vasculaire [294]. Par conséquent, il existe à la fois des similitudes et des différences dans le traitement de ces deux maladies. Une étude utilisant les données de plusieurs ECR a montré que le traitement de l'HTAP s'est avéré moins efficace dans les cas de l'HTAP liée aux connectivites que dans les cas d'HTAP idiopathique [295].

Actuellement, les approches thérapeutiques pharmacologique ont été élaborés principalement à partir de trois voies : la voie de la prostacycline, la voie de l'endothéline et la voie du monoxyde d'azote (NO).

**La voie de la prostacycline** implique la prostacycline synthétique (époprosténol), les analogues de la prostacycline (iloprost, tréprostinil et béraprost) et les agonistes des récepteurs

de la prostacycline (selexipag). L'époprosténol a une demi-vie courte, ce qui nécessite une administration intraveineuse continue. L'iloprost est disponible sous forme intraveineuse et inhalée [296]. Le tréprostinil peut être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée, inhalée et orale [297]. Le premier traitement oral de l'HTAP a été le beraprost, bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves de son efficacité dans l'HTAP liée à la ScS. Le selexipag, un agoniste sélectif des récepteurs de la prostacycline administré par voie orale, a permis de ralentir la progression de l'HTAP et a avec une bonne tolérance lors de l'étude GRIPHON, qui a inclus 170 patients sclérodermiques atteints d'HTAP parmi 334 patients souffrant d'HTAP liée aux connectivites [298].

**Les médicaments qui agissent par la voie de l'endothéline** comprennent : le bosentan, le macitentan et l'ambrisentan. Le bosentan et le macitentan sont des antagonistes mixtes présentant une affinité pour les deux récepteurs de l'endothéline de type A et B. Dans un essai prospectif BREATHE-1, le bosentan a montré une amélioration du test de marche des six minutes (TM6), l'effet thérapeutique observé du bosentan sur le TM6 était de 35m chez les patients atteints d'HTAP et a réduit de manière significative le risque de détérioration clinique par rapport au placebo [299]. Dans une étude à long terme dont les principaux résultats étaient la morbidité et la mortalité, le macitentan a considérablement réduit la morbidité et la mortalité des patients atteints d'HTAP [300]. Dans une analyse montrant l'efficacité à 3 ans, les patients atteints d'HTAP liée aux connectivites qui ont reçu de l'ambrisentan ont montré une amélioration du test de marche des six minutes et moins d'épisodes de d'aggravations clinique [301].

**Les médicaments qui agissent par la voie du NO** et qui ont fait l'objet des études dans l'HTAP comprennent le sildénafil et le tadalafil [302,303]. Le sildénafil peut être envisagé chez les patients qui ne répondent pas au bosentan ou ne peuvent pas l'utiliser pour d'autres raisons [304]. En outre, le sildénafil peut réduire le phénotype fibrotique des fibroblastes en s'appuyant sur la signalisation TGF- $\beta$  non canonique, ce qui suggère une stratégie thérapeutique potentielle pour la fibrose [305].

**Le riociguat, stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble (sGC)**, n'a pas seulement des effets anti-fibrotiques, il a aussi des effets vasoactifs. Dans les études PATENT-1 et PATENT-2, le riociguat a montré une amélioration hémodynamique et du test de marche de six minutes [306].

Une thérapie combinée utilisant deux ou plusieurs classes de médicaments à la fois peut améliorer l'efficacité du traitement des patients atteints d'HTAP. Par exemple, l'étude AMBITION a montré que l'association initiale de tadalafil et d'ambrisentan peut être avantageuse pour les patients atteints d'HTAP associée à la ScS [307].

### **6.3. Options chirurgicales :**

**La transplantation pulmonaire** ou **cardio-pulmoanire** est la seule thérapie qui peut améliorer les résultats à long terme de la maladie pulmonaire au stade terminal, en particulier chez les patients dont l'état ne s'améliore pas malgré un traitement médical maximal. Le taux de survie après la transplantation est estimé à 93% à un an [290,308].

D'autres options chirurgicales peuvent être pratiquées et comprennent une **dérivation droite-gauche** ou une **septostomie auriculaire**. Ces procédures sont rarement utilisées, par exemple si le patient présente une IVD sévère en attendant une transplantation [263].

## **7. TRAITEMENT DES ATTEINTES CARDIAQUES :**

Les manifestations cardiaques comprennent la péricardite, l'épanchement péricardique, la fibrose myocardique, la myocardite, la cardiomyopathie dilatée, l'insuffisance cardiaque, les troubles de conductions, les arythmies et rarement les valvulopathies. L'atteinte cardiaque est une cause majeure de mortalité liée à la ScS et sa prise en charge repose sur son diagnostic et son traitement approprié.

### **7.1. Traitement des troubles du rythme et de conduction :**

La prise en charge des troubles du rythme et de la conduction chez les patients atteints de ScS consiste à surveiller et à traiter l'anomalie, car il n'existe pas de recommandations spécifiques pour le traitement des troubles de rythme chez les patients atteints de ScS.

La mise en place d'un défibrillateur cardiovertteur implantable a pour but de prévenir la mort cardiaque subite, en particulier dans les cas de troubles du rythme ventriculaire réfractaire aux traitements pharmacologiques [309]. Des cas ont été rapportés où l'ablation par cathéter a été pratiquée avec succès chez des patients atteints de ScS présentant une tachycardie ventriculaire (TV) instable sur le plan hémodynamique et qui ne répond pas aux thérapies pharmacologiques [310,311].

## **7.2. L'athérosclérose**

La prise en charge actuelle repose sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs calciques, les vasodilatateurs et les statines. Des études ont démontré que la nifédipine, la nicardipine et le bosentan ont permis d'améliorer la circulation microvasculaire à l'IRM cardiaque, au doppler tissulaire et à la ventriculographie isotopique. Des résultats similaires ont également été observés avec les IEC. On pense que l'effet des statines est dû à ses propriétés anti-inflammatoires et pléiotropes sur l'endothélium, bien que les preuves de leur utilisation soient faibles [312].

## **7.3. Atteinte du péricarde**

La prise en charge de la péricardite aiguë repose sur l'administration des AINS, bien qu'il n'y ait pas de traitement spécifique pour l'atteinte péricardique dans la ScS [313]. En cas d'insuffisance cardiaque, les diurétiques peuvent être utiles en tenant compte de la fonction rénale [314]. Les stéroïdes n'ont qu'un rôle limité dans les péricardites liées à la ScS, bien qu'il y ait eu des cas de péricardites sensibles aux stéroïdes [315]. La péricardiocentèse et/ou intervention chirurgicale peuvent être pratiquées en cas de tamponnade et de péricardite constrictive après stabilisation hémodynamique [313].

# **8. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS DIGESTIVES :**

## **8.1. Oropharynx :**

L'oropharynx est fréquemment atteint par la ScS. Les patients atteints de ScS présentent souvent une diminution de l'ouverture buccale, une xérostomie, des caries dentaires, une gingivite, une parodontite, et des déchaussement des dents. Ces complications ont un impact négatif sur la qualité de vie d'où la nécessité d'orienter rapidement les patients vers des soins dentaires pour s'assurer de la nécessité d'interventions (comme les traitements au fluor, les procédures de stabilisation des dents) [316–318].

Plusieurs études ont montré que les exercices d'étirement peuvent améliorer la distance inter-incisive et la taille de l'ouverture buccale chez les patients sclérodermiques avec microstomie sévère (ouverture buccale <30 mm) [319].

## **8.2. Œsophage :**

L'administration des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est recommandée chez les patients symptomatiques souffrant de RGO dans les recommandations 2016 de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) [247]. Aucune étude n'a indiqué qu'un IPP soit meilleur qu'un autre [320,321]. Certains patients présentent encore des symptômes de RGO même après avoir reçu des doses élevées d'IPP. L'utilisation des IPP à des patients asymptomatiques est controversée, en raison des effets indésirables de leur utilisation à long terme [247].

La dysmotilité dans l'ensemble du tube digestif justifie l'administration d'IPP et de médicaments prokinétiques, ces derniers augmentent effectivement la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et le péristaltisme dans la partie distale de l'œsophage. Récemment, un essai contrôlé randomisé a été mené pour évaluer l'efficacité de dompéridone par rapport à celle d'acide alginique. Les résultats ont montré qu'ils sont aussi efficaces l'un que l'autre lorsqu'ils sont ajoutés à l'oméprazole [322].

D'après l'étude ouverte de French (2018), la buspirone (un agoniste des récepteurs 5-HT1A), améliore la pression de repos du sphincter inférieur de l'œsophage ainsi que les brûlures gastriques et la régurgitation lorsqu'elle est utilisée en association avec un IPP [323,324].

Récemment, une étude au Japon a évalué les effets du vonoprazan, un inhibiteur de l'acidité compétitif pour le potassium, pour le traitement du RGO. Les résultats suggèrent qu'à raison de 20 mg/jour, le vonoprazan améliore les scores totaux du FSSG (Frequency Scale for the Symptoms of GERD), du reflux acide et de la dysmotilité [325].

## **8.3. Estomac :**

Certains patients peuvent avoir besoin de médicaments prokinétiques et l'érythromycine pour contrôler les symptômes [326]. Cependant, le recours au métoclopramide est limité en raison du risque des effets extra-pyramidaux, le recours à la dompéridone est limité en raison des risques d'effets indésirables cardiaques et le recours à l'érythromycine est limité en raison du risque de la tachyphylaxie.

Des études récentes ont suggéré que le prucalopride, un agoniste sélectif des récepteurs de la 5-HT4 à forte affinité, approuvé pour le traitement de la constipation idiopathique chronique, pourrait être utile pour les patients souffrant de gastroparésie [326,327]. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle réalisée par Carbone et al. a évalué l'effet du prucalopride 2 mg par jour sur les symptômes des patients non atteints de ScS souffrant de gastroparésie. Les résultats montrent une amélioration significative du GCSI (l'indice cardinal des symptômes de la gastroparésie) qui est un score clinique regroupant les principaux symptômes abdominaux (plénitude, satiété, nausées, vomissements, ballonnement, distension...) [328].

Un récent essai prospectif ouvert a étudié l'efficacité et la sécurité de la mirtazapine chez des patients non atteints de ScS et souffrant de gastroparésie [329]. Les résultats suggèrent l'efficacité potentielle de la mirtazapine chez les patients souffrants de gastroparésie et présentant des symptômes de nausées et de vomissements. Étant donné qu'elle stimule également l'appétit, la mirtazapine peut être particulièrement utile pour les patients dont l'apport alimentaire est insuffisant et qui perdent du poids.

La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) a également fait l'objet de recherches chez les patients atteints de ScS souffrant de gastroparésie et/ou de symptômes gastro-intestinaux réfractaires. Les chercheurs ont découvert que l'application prolongée du TENS améliorait les scores des symptômes gastro-intestinaux. La TENS pourrait être un nouveau complément au traitement des atteintes gastro-intestinales liées à la ScS, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour le confirmer [330].

#### **8.4. Intestin :**

Actuellement, il n'existe pas d'approche standardisée de la prise en charge du SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth) ou de la pullulation microbienne intestinale dans la ScS, et le traitement repose sur une alternance d'antibiotiques toutes les deux semaines pour réduire le risque de rechute [331,332].

La rifaximine s'est avérée utile dans la prise en charge de la diarrhée et d'autres symptômes digestifs, ainsi que dans la normalisation des tests respiratoires à l'hydrogène chez les patients atteints de ScS et souffrant de SIBO [333]. L'Association américaine de gastroentérologie recommande une dose quotidienne totale de rifaximine de 800 à 1200 mg et

une durée du traitement allant de 1 à 4 semaines [334]. Malheureusement, le SIBO réapparaît fréquemment et les patients peuvent avoir besoin de plusieurs cures antibiotiques, ce qui favorise la dysbiose gastro-intestinale et aggrave davantage les symptômes.

Après le traitement du SIBO, la prise en charge de la dysmotilité de l'intestin grêle et/ou du colon est essentielle pour améliorer la fonction et réduire le risque de récurrence du SIBO.

L'octréotide est généralement utilisé pour traiter la dysmotilité de l'intestin grêle, mais certaines études suggèrent également le prucalopride et la pyridostigmine [335–338].

De nouvelles thérapies, notamment la transplantation de microbiote fécal (TMF), sont évalués dans la ScS. Dans une étude menée par Fretheim et al auprès de patients atteints de ScS, la TMF avec du microbiote intestinal humain cultivé en anaérobiose a permis d'améliorer les symptômes de ballonnement, de distension, de constipation et/ou de diarrhée. Des études de plus grande envergure sont en cours [339]. Les probiotiques sont également étudiés dans la ScS. Les études cliniques recommandent également l'utilisation de probiotiques pour le traitement des symptômes gastro-intestinaux liés la ScS. L'association de *Saccharomyces boulardii* (SB) et d'un traitement au métronidazole s'est avérée 30 % plus efficace pour éradiquer le SIBO que le traitement au métronidazole seul et 22 % plus efficace que le traitement SB seul [340].

## **8.5. Colon :**

Pour les patients présentant un ralentissement colique, les agents prokinétiques, comme le prucalopride, la néostigmine et la pyridostigmine, peuvent améliorer les symptômes de constipation [341]. Conformément au mécanisme des agents prokinétiques, les patients présentant une atrophie des muscles lisses moins importante et des symptômes gastro-intestinaux moins sévères peuvent mieux réagir [341]. D'où l'intérêt d'un diagnostic et d'une prise en charge rapide avec des agents prokinétiques sont importants dans le contrôle des symptômes [342].

Dans l'étude PROGASS, le prucalopride a permis d'améliorer la constipation, le reflux et les ballonnements chez des patients atteints de ScS présentant des symptômes gastro-intestinaux légers à modérément sévères [343].

Une autre étude suggère que le linaclotide peut également être utile dans le traitement de la constipation réfractaire dans la ScS.

De petites études suggèrent que les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peuvent améliorer les symptômes gastro-intestinaux chez les patients atteints de ScS, en particulier la constipation [344].

#### **8.6. Anorectum :**

En cas de trouble du plancher pelvien, le traitement de la dysfonction anorectale liée à la ScS comprend généralement une kinésithérapie pelvienne et un biofeedback [345].

La stimulation des nerfs sacrés (SNS) a été approuvée par l'American College of Gastroenterology (ACG) pour le traitement de l'incontinence anale chez les patients qui ne répondent pas à la thérapie conservatrice [346]. Les études de cas antérieures portant sur l'efficacité de la SNS chez les patients atteints de ScS ont donné des résultats contradictoires, certaines études démontrant un avantage, d'autres non [347,348].

Plus récemment, des chercheurs ont comparé la neurostimulation tibiale postérieure (NTP) et la SNS dans le cadre d'une étude portant sur des patients non atteints de ScS. Ils n'ont découvert aucune différence significative dans les scores de qualité de vie et l'incontinence fécale, ce qui indique que les deux approches sont tout aussi efficaces [349].

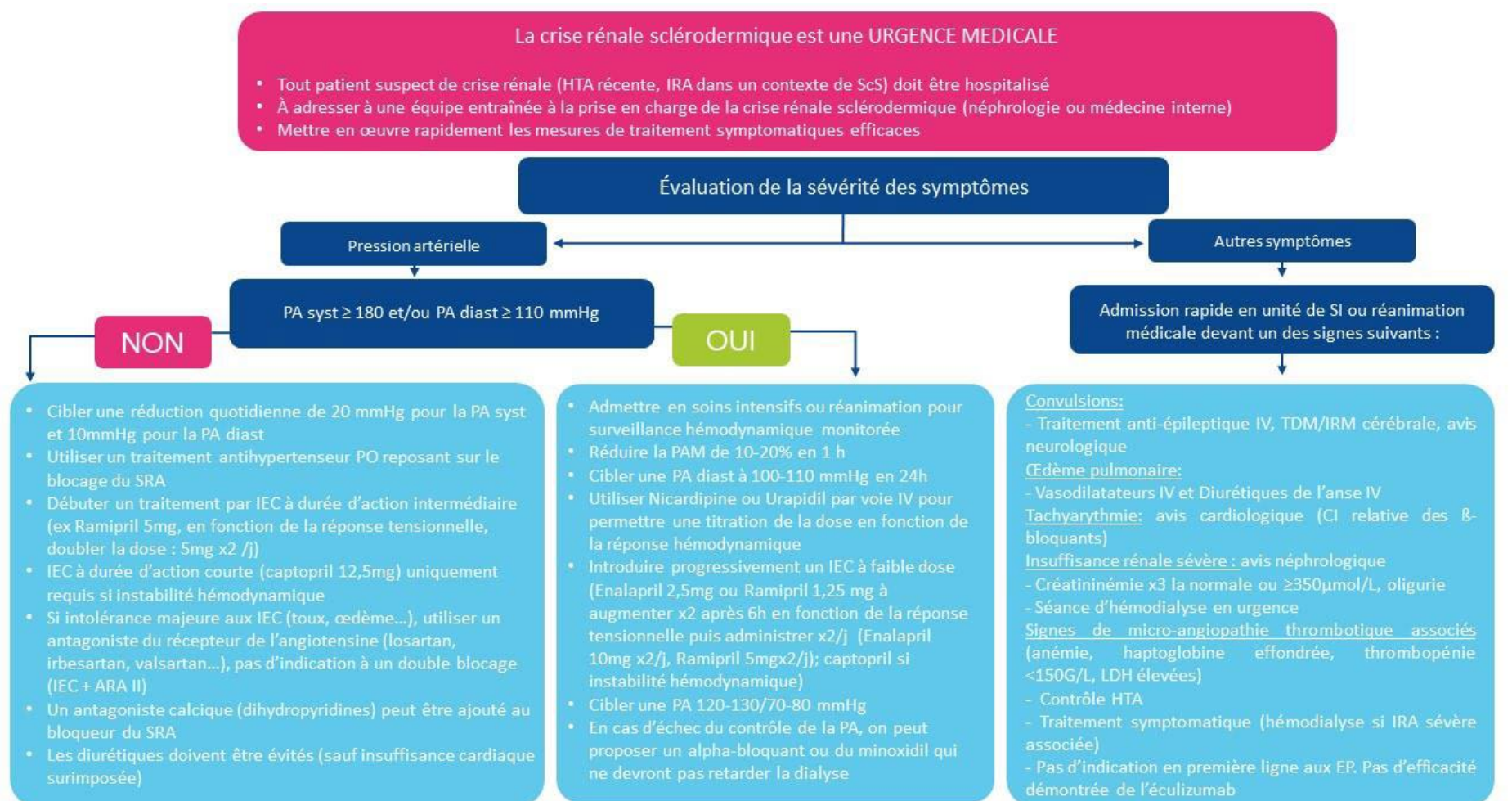
### **9. TRAITEMENT DE L'ATTEINTE RENALE :**

Chez les patients atteints de ScS et souffrant d'une maladie rénale chronique, il est recommandé de surveiller étroitement l'HTA et de la traiter [247].

Un traitement par IEC/ARA II doit être commencé dès que le SRC est diagnostiqué, avant qu'une maladie rénale irréversible ne se développe. La dose maximale tolérée doit être utilisée, et si le patient prend déjà une IEC, la posologie doit être augmentée. Une IEC à longue durée d'action comme le ramipril est préférable, mais des IEC à courte durée d'action comme le captopril peuvent être utiles en cas de problèmes hémodynamique. Une stratégie thérapeutique type est proposée (figure 28).

Un contrôle adéquat de la pression artérielle prend souvent 3 à 5j. La fonction rénale peut s'aggraver malgré le traitement par IEC et le contrôle de la tension artérielle. Mais, cela ne justifie pas l'arrêt du traitement. Les inhibiteurs calciques peuvent être ajoutés pour contrôler la pression artérielle, réduire le vasospasme dû à la vasoconstriction rénale et traiter le phénomène

de Raynaud. Les IEC, les ARA II et les inhibiteurs calciques n'ont pas démontré leur efficacité pour prévenir l'apparition de la crise rénale sclérodermique. L'utilisation préventive des IEC a été associée à des taux plus élevés de morbidité et de mortalité [350]. Environ 20 à 50 % des patients atteints de CRS ont besoin de dialyse malgré un traitement par les IEC [187,351,352]. Plusieurs patients restent dépendants de la dialyse et ne récupèrent pas leur fonction rénale. Cependant, certains patients peuvent retrouver une fonction rénale après une longue période de dialyse. Le choix d'une transplantation rénale doit être fait un à deux ans après le début de la dialyse [353].



PA : pression artérielle ; PO : per-os ; SRA : système rénine-angiotensine ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; PAM : pression artérielle moyenne ; IV : intraveineux ; TDM : tomographie par densitométrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; CI : contre-indication ; IV : intraveineux ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; EP : échange plasmatique ; LDH : lactate déshydrogénase

**Figure 28 : TTT de la crise rénale sclérodermique [3].**



---

# *Evolution et pronostic*

---



La ScS est associée à plusieurs complications, principalement secondaires aux lésions des organes cibles causées par la fibrose. La fibrose cutanée et l'atteinte musculo-squelettique de la sclérodermie systémique peuvent entraîner des incapacités fonctionnelles, notamment au niveau des mains. Les limitations de l'ouverture buccale peuvent altérer l'alimentation et les soins dentaires. L'ischémie digitale peut entraîner une gangrène nécessitant une amputation. L'atteinte gastro-intestinale peut conduire à la malnutrition. L'atteinte pulmonaire est la principale cause de morbidité chez les patients atteints de sclérose systémique, entraînant une fibrose pulmonaire irréversible. Les patients atteints de crise rénale sclérodermique peuvent présenter des lésions rénales irréversibles, bien que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine permettent de rétablir la fonction rénale chez la plupart de ces patients [132].

Au cours de la ScS, le taux de mortalité est 3,5 fois plus élevé que chez les sujets sains du même âge. La crise rénale sclérodermique (CRS) était la cause la plus fréquente de mortalité avant la découverte des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'utilisation des IEC et une meilleure sensibilisation ont permis de réduire la mortalité liée à la ScS, et la cause de mortalité la plus fréquente est désormais la maladie pulmonaire [354].

Dans l'ensemble, le pronostic de la sclérose systémique s'est amélioré au cours des 3 dernières décennies. Les taux de survie à 5 ans atteignent 80 %. Cependant, le taux de survie à deux ans chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire avancée est inférieur à 50 %. En outre, les patients souffrant d'HTAP liée à la ScS ont un mauvais pronostic par rapport à ceux souffrant d'HTAP idiopathique. Avant la découverte des IEC, le taux de survie à un an des patients atteints de crise rénale sclérodermique était inférieur à 15 %, mais grâce à la sensibilisation et à l'utilisation des IEC, le taux de survie à un an des patients souffrant de crise rénale sclérodermique est actuellement supérieur à 85 %. Les patients atteints de ScS présentent également un risque important de tumeurs malignes, en particulier de cancer du poumon. Le risque d'adénocarcinome œsophagien peut être élevé en cas de ScS associée à un RGO chronique conduisant à un œsophage de Barrett [355–357].

### **Facteurs pronostiques et associations dans la ScS [132]:**

- Race afro-américaine : Développement précoce de la maladie, développement d'une maladie plus sévère, pneumopathie interstitielle, crise rénale sclérodermique.
- Âge tardif du diagnostic : HTAP, mauvais résultats après une CRS.
- ScScd : Maladie cutanée diffuse, arthrite inflammatoire des grosses articulations, frottement des tendons, contractures articulaires, ostéolyse osseuse distale, crise rénale sclérodermique, pneumopathie interstitielle, épanchement péricardique.
- ScScl : Maladie cutanée limitée, calcinose, HTAP, hypothyroïdie.
- Télangiectasies multiples : Hypertension artérielle pulmonaire.
- Épanchement péricardique : Crise rénale sclérodermique.
- Frottement des tendons : Crise rénale sclérodermique, mauvais pronostic général.
- Anémie d'apparition récente : Crise rénale sclérodermique.
- Utilisation de corticoïdes : Crise rénale sclérodermique.
- Anticorps anti-centromère : ScScl, HTAP, Risque plus faible de PID.
- Anticorps anti-SCL-70 : ScScd, pneumopathie interstitielle, atteinte cardiaque.
- Anticorps anti-ARN polymérase III : Atteinte cutanée diffuse, rapidement progressive et sévère, résultats cutanés insuffisants, crise rénale sclérodermique, tumeurs malignes, risque plus faible de pneumopathie interstitielle et d'hypertension pulmonaire.



---

# *Conclusion*

---



Le diagnostic précoce, l'évaluation et l'instauration de traitements de fond de la maladie sont essentiels dans la prise en charge de la ScS.

La réévaluation régulière et continue du développement et/ou de la progression des complications systémiques et cutanées reste cruciale et permet des ajustements thérapeutiques rapides et continus.

La fibrose cutanée et son impact sur la qualité de vie du patient peuvent et doivent être surveillés à l'aide d'indicateurs de résultats validés, en particulier le score de Rodnan modifié (mRSS).

Les manifestations cutanées de la ScS sont nombreuses et associées à une morbidité importante.

La prise en charge est donc également multiforme, globale et complexe et nécessite une approche multidisciplinaire systématique et réfléchie.

Le traitement de la fibrose cutanée se confond souvent avec celui de la PID dans la ScS, le mycophénolate mofétil restant actuellement le traitement de première intention, mais des thérapies ciblées se profilent à l'horizon.

Dans l'ensemble, une prise en charge efficace de la ScS nécessite une équipe multidisciplinaire et collaborative.



---

# *Résumés*

---



## Résumé

**Titre : La sclérodermie systémique : actualités diagnostiques et thérapeutiques.**

**Auteur : Gorfti Bilal.**

**Directeur de thèse : Professeur ABDELHAMID ZRARA.**

**Mots clés : Sclérose systémique, Sclérodermie, Étiopathogénie, Diagnostic, Traitement.**

La sclérose systémique est une maladie inflammatoire auto-immune rare et chronique caractérisée par des anomalies généralisées des artérioles, des micro-vaisseaux et du tissu conjonctif. Elle est plus fréquente chez les personnes âgées de 44 à 55 ans avec une forte prédominance féminine et des estimations de prévalence et d'incidence plus élevées chez les patients d'origine européenne et américaine. La ScS est cliniquement hétérogène allant d'un sous-ensemble plus léger à une fibrose cutanée sévère et une implication de nombreux organes internes, qui peut mettre en jeu le pronostic vital. L'étiopathogénie de la ScS reste mal comprise et implique une vasculopathie, une activation immunitaire et une fibrose diffuse. Les progrès récents de notre compréhension des auto-anticorps spécifiques et des analyses bioinformatiques a conduit à réévaluer la classification purement clinique des sous-types de la ScS cutanée limitée et diffuse. En pratique courante, le diagnostic est essentiellement clinique, basé sur les critères de l'ACR/EULAR, étayé par un bilan paraclinique qui a pour objectif de confirmer le diagnostic si les signes cliniques sont insuffisants et de rechercher d'éventuelles atteintes viscérales. Le bilan immunologique et la pratique de la capillaroscopie du lit unguéal constituent les examens complémentaires de première intention réalisés en cas de suspicion de la maladie. Nous avons discuté dans ce travail les différents facteurs impliqués dans la pathogenèse de la maladie, notamment les facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux et hormonaux. On a aussi discuté les différents outils de diagnostic cliniques, biologiques et radiologiques en mettant l'accent sur les caractéristiques spécifiques qui apparaissent tôt dans l'évolution de la maladie. Enfin, nous avons donné un aperçu sur les actualités thérapeutiques de cette maladie en mettant l'accent sur les cibles thérapeutiques les plus prometteuses qui pourraient améliorer la future prise en charge de la ScS.

## Abstract

**Title: Systemic scleroderma: diagnostic and therapeutic updates.**

**Author: Gorfti Bilal.**

**Thesis Supervisor: Professor ABDELHAMID ZRARA.**

**Keywords: Systemic sclerosis, Scleroderma, Etiopathogenesis, Diagnosis, Treatment.**

Systemic sclerosis is a rare and chronic autoimmune inflammatory disease characterized by generalized abnormalities of arterioles, micro-vessels and connective tissue. It is most common in people aged 44-55 years with a strong female predominance and higher prevalence and incidence estimates in patients of European and American descent. SSc is clinically heterogeneous ranging from a milder subset to severe skin fibrosis and involvement of multiple internal organs, which can be life-threatening. The etiopathogenesis of SSc remains poorly understood and involves vasculopathy, immune activation, and diffuse fibrosis. Recent advances in our understanding of specific autoantibodies and bioinformatics analyses have led to a re-evaluation of the purely clinical classification of limited and diffuse cutaneous SSc subtypes. In current practice, the diagnosis is essentially clinical, based on the ACR/EULAR criteria, supported by a paraclinical examinations to confirm the diagnosis if clinical signs are insufficient and to look for possible visceral involvement. Immunological tests and nailfold capillaroscopy are the first line complementary examinations performed in case of suspicion of the disease. In this work we have discussed the different factors involved in the pathogenesis of the disease, including genetic, epigenetic, environmental and hormonal factors. We also discussed the different clinical, biological and radiological diagnostic tools with emphasis on the specific features that appear early in the course of the disease. Finally, we provided an overview of the current therapeutic updates for this disease with a focus on the most promising therapeutic targets that could improve the future management of SSc.

## المخلص

العنوان: تصَلُّبُ الجلد المَجْمُوعِيّ: مستجدات تشخيصية وعلاجية.

المؤلف: كُرْفُطِي بلال.

الأستاذ المشرف: الأستاذ عبد الحميد ازرار.

الكلمات المفتاحية: تصَلُّبُ الجلد المَجْمُوعِيّ، تصلب جلدي، مسببات المرض، تشخيص، علاج.

تصلب الجلد المجموعي هو مرض نادر ومزمن من أمراض المناعة الذاتية يتميز باضطرابات في الشرايين والأوعية الدقيقة والأنسجة الضامة. يعتبر تصلب الجلد المجموعي أكثر شيوعاً لدى الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 44 و55 عاماً مع غلبة قوية للإناث وارتفاع معدلات الانتشار والوقوع في المرضى من أصل أوروبي وأمريكي. التصلب المجموعي غير متجانس سريريًا ويتراوح من مجموعة فرعية أكثر اعتدالاً إلى تليف الجلد الشديد وإصابة العديد من الأعضاء الداخلية، والتي يمكن أن تكون مهددة للحياة. لا يزال التسبب في مرض التصلب المجموعي غير مفهوم بشكل جيد ويتضمن اعتلال الأوعية الدموية وتنشيط المناعة والتليف المنتشر. أدت التطورات الحديثة في فهمنا للأجسام المضادة المحددة وتحليلات المعلومات الحيوية إلى إعادة تقييم التصنيف السريري البحثي لأنواع الفرعية لتصلب الجلد المَجْمُوعِيّ المحدد والمُنتشر. في الممارسة الحالية، يكون التشخيص سريريًا بشكل أساسي، استنادًا إلى معايير ACR / EULAR ، مدعومًا بتقييم سريري يهدف إلى تأكيد التشخيص إذا كانت العلامات السريرية غير كافية والبحث عن أي إصابة محتملة للأعضاء الداخلية. الاختبارات المناعية وتنظير الشعيرات الدموية في طية الظفر هي أول الفحوص التكميلية التي يتم إجراؤها في حالة الاشتباه في المرض. لقد ناقشنا في هذا العمل العوامل المختلفة التي تدخل في التسبب في المرض، بما في ذلك العوامل الوراثية والتخلقية والبيئية والهرمونية. كما تمت مناقشة أدوات التشخيص السريرية والبيولوجية والإشعاعية المختلفة، مع التركيز على الخصائص المحددة التي تظهر في وقت مبكر من تطور المرض. أخيرًا، قدمنا لمحة عامة عن المستجدات العلاجية لهذا المرض من خلال التأكيد على الأهداف العلاجية الواعدة التي يمكن أن تحسن الإدارة المستقبلية للتصلب المجموعي.



---

# *Bibliographie*

---



- [1] Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557–67. <https://doi.org/10.1172/JCI31139>.
- [2] Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:165. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8>.
- [3] Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Belot A, Berezne A, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodémie Systémique 2017.
- [4] Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.2>.
- [5] LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573–6.
- [6] Zanatta E, Codullo V, Avouac J, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insight in clinical management. *Joint Bone Spine* 2020;87:293–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.09.015>.
- [7] Coentro JQ, Pugliese E, Hanley G, Raghunath M, Zeugolis DI. Current and upcoming therapies to modulate skin scarring and fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;146:37–59. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.08.009>.
- [8] Politikou O, Giesen T, Reissner L, Calcagni M. Hand and wrist joint procedures in patients with scleroderma: a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol* 2019;44:402–7. <https://doi.org/10.1177/1753193418795632>.
- [9] Hunzelmann N. [Current treatment of systemic scleroderma]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb* 2018;69:901–7. <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4258-7>.
- [10] Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSC. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47. <https://doi.org/10.1002/art.38098>.
- [11] Maciejewska M, Sikora M, Maciejewski C, Alda-Malicka R, Czuwara J, Rudnicka L. Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis. *J Clin Med* 2022;11:2490. <https://doi.org/10.3390/jcm11092490>.
- [12] Bani W, Ben Seif M, Ben Ghorbel I, Laadhar L, Ben Salem T, Ayadi I, et al. Intérêt des autoanticorps au cours de la sclérodémie systémique. *Rev Médecine Interne* 2019;40:A143–4. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.178>.
- [13] Lescoat A, Varga J, Matucci-Cerinic M, Khanna D. New promising drugs for the treatment of systemic sclerosis: pathogenic considerations, enhanced classifications, and personalized medicine. *Expert Opin Investig Drugs* 2021;30:635–52. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1923693>.
- [14] 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. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.066985>.

- [15] Rodnan GP, Benedek TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med* 1962;57:305–19. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-57-2-305>.
- [16] Laborde HA, Young P. Historia de la esclerosis sistémica. *Gac Médica México* 2012;148:201–7.
- [17] Curzio C. Discussioni anatomico-pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl’Incurabili ... da Carlo Curzio medico napoletano. presso Giovanni di Simone; 1753.
- [18] Armando Laborde H, Young P. [History of systemic sclerosis]. *Gac Med Mex* 2012;148:201–8.
- [19] Addison T. On the Keloid of Alibert, and on True Keloid. *Medico-Chir Trans* 1854;37:27–47. <https://doi.org/10.1177/095952875403700106>.
- [20] Winterbauer RH. MULTIPLE TELANGIECTASIA, RAYNAUD’S PHENOMENON, SCLERODACTYLY, AND SUBCUTANEOUS CALCINOSIS: A SYNDROME MIMICKING HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964;114:361–83.
- [21] Kaposi M. *Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten in vorlesungen*. Urban & Schwarzenberg; 1893.
- [22] Lagrange A (Dr) A du texte. Contribution à l’étude de la sclérodermie avec arthropathies et atrophie osseuse, par A. Lagrange,... 1874.
- [23] Lewin GR, Heller J. *Die Sclerodermie: Eine monographische Studie*. Hirschwald; 1895.
- [24] Matsui S. Über die Pathologie und Pathogenese von. *Mitth Aus Med Fac Kais-Jpn Univ* 1924;31:55.
- [25] Systemic sclerosis. *MedLink Neurol* n.d. <https://www.medlink.com/articles/systemic-sclerosis> (accessed February 12, 2023).
- [26] Goetz RH, Berne MB. Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc*, vol. 4, 1945, p. 337–92.
- [27] DI T. Scleroderma and its relationship to the “collagenosis” dermatomyositis, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren’s syndrome. *J Med Sci* 1962;243:133.
- [28] Mukerji B, Hardin JG. Undifferentiated, overlapping, and mixed connective tissue diseases. *Am J Med Sci* 1993;305:114–9. <https://doi.org/10.1097/00000441-199302000-00011>.
- [29] Valentini G. Classification of Systemic Sclerosis. *Clin Dermatol* n.d.
- [30] Kim H-S. Updated Classification Criteria for Systemic Sclerosis: the Concept of Early Diagnosis. *Korean J Med* 2014;87:395. <https://doi.org/10.3904/kjm.2014.87.4.395>.
- [31] Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006;55:348–52. <https://doi.org/10.1002/art.22003>.

- [32] 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. <https://doi.org/10.1002/art.1780230510>.
- [33] Pope JE. Systemic sclerosis classification: a rose by any other name would smell as sweet? *J Rheumatol* 2015;42:11–3. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141103>.
- [34] Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:735–6. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3<735::AID-ANR125>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3<735::AID-ANR125>3.0.CO;2-F).
- [35] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202–5.
- [36] Dougados M, Gossec L. Classification criteria for rheumatic diseases: why and how? *Arthritis Rheum* 2007;57:1112–5. <https://doi.org/10.1002/art.23015>.
- [37] 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;13:911–6.
- [38] Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, Pope J, Tatibouet S, Markland J, et al. 2013 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for systemic sclerosis outperform the 1980 criteria: data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res* 2015;67:582–7. <https://doi.org/10.1002/acr.22451>.
- [39] Sierra-Sepúlveda A, Esquinca-González A, Benavides-Suárez SA, Sordo-Lima DE, Caballero-Islas AE, Cabral-Castañeda AR, et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast. *BioMed Res Int* 2019;2019:4569826. <https://doi.org/10.1155/2019/4569826>.
- [40] Yu J, Tang R, Ding K. Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Int J Gen Med* 2022;15:3155–66. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S356877>.
- [41] Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:367–82. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.002>.
- [42] Benfaremo D, Svegliati S, Paolini C, Agarbati S, Moroncini G. Systemic Sclerosis: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* 2022;10:163. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010163>.
- [43] Yoshizaki A, Yanaba K, Iwata Y, Komura K, Ogawa A, Akiyama Y, et al. Cell adhesion molecules regulate fibrotic process via Th1/Th2/Th17 cell balance in a bleomycin-induced scleroderma model. *J Immunol Baltim Md 1950* 2010;185:2502–15. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901778>.

- [44] Frech T, Khanna D, Markewitz B, Mineau G, Pimentel R, Sawitzke A. Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:2109–16. <https://doi.org/10.1002/art.27469>.
- [45] Asano Y. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies. *J Clin Med* 2020;9:2687. <https://doi.org/10.3390/jcm9092687>.
- [46] Broen JCA, Radstake TRDJ, Rossato M. The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:671–81. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.128>.
- [47] Yamashita K, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Okiyama N, et al. Association of functional (GA)<sub>n</sub> microsatellite polymorphism in the FLI1 gene with susceptibility to human systemic sclerosis. *Rheumatology* 2020;59:3553–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa306>.
- [48] Truchetet ME, Brembilla NC, Chizzolini C. Current Concepts on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08889-8>.
- [49] López-Isac E, Acosta-Herrera M, Kerick M, Assassi S, Satpathy AT, Granja J, et al. GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat Commun* 2019;10:4955. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12760-y>.
- [50] Orvain C, Assassi S, Avouac J, Allanore Y. Systemic sclerosis pathogenesis: contribution of recent advances in genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:505. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000735>.
- [51] Wei P, Yang Y, Guo X, Hei N, Lai S, Assassi S, et al. Identification of an Association of TNFAIP3 Polymorphisms With Matrix Metalloproteinase Expression in Fibroblasts in an Integrative Study of Systemic Sclerosis-Associated Genetic and Environmental Factors. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68:749–60. <https://doi.org/10.1002/art.39476>.
- [52] Altorok N, Kahaleh B. Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015;37:453–62. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0504-6>.
- [53] Makol A, Reilly MJ, Rosenman KD. Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985–2006)-a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am J Ind Med* 2011;54:255–62. <https://doi.org/10.1002/ajim.20917>.
- [54] Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol* 2007;34:97–103.
- [55] Lunardi C, Bason C, Navone R, Millo E, Damonte G, Corrocher R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med* 2000;6:1183–6. <https://doi.org/10.1038/80533>.

- [56] Zakrzewska K, Corcioli F, Carlsen KM, Giuggioli D, Fanci R, Rinieri A, et al. Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients. *Intervirology* 2009;52:279–82. <https://doi.org/10.1159/000232945>.
- [57] Farina A, Cirone M, York M, Lenna S, Padilla C, McLaughlin S, et al. Epstein-Barr virus infection induces aberrant TLR activation pathway and fibroblast-myofibroblast conversion in scleroderma. *J Invest Dermatol* 2014;134:954–64. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.423>.
- [58] De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, Ginaldi L. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:465–78. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1125782>.
- [59] Abbot S, Bossingham D, Proudman S, de Costa C, Ho-Huynh A. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract* 2018;2:rky041. <https://doi.org/10.1093/rap/rky041>.
- [60] Burbelo PD, Gordon SM, Waldman M, Edison JD, Little DJ, Stitt RS, et al. Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis. *PLOS ONE* 2019;14:e0214202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214202>.
- [61] Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476–81. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.136929>.
- [62] Epitope Specificity Determines Pathogenicity and Detectability of Anti-Platelet-Derived Growth Factor Receptor  $\alpha$  Autoantibodies in Systemic Sclerosis n.d. <https://doi.org/10.1002/art.39125>.
- [63] Distler O, Distler JHW, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, et al. Uncontrolled Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors Leads to Insufficient Skin Angiogenesis in Patients With Systemic Sclerosis. *Circ Res* 2004;95:109–16. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000134644.89917.96>.
- [64] Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:774–86. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.024>.
- [65] Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Takahashi T, Ichimura Y, et al. A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. *Exp Dermatol* 2015;24:127–32. <https://doi.org/10.1111/exd.12602>.
- [66] Vona R, Giovannetti A, Gambardella L, Malorni W, Pietraforte D, Straface E. Oxidative stress in the pathogenesis of systemic scleroderma: An overview. *J Cell Mol Med* 2018;22:3308–14. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13630>.
- [67] Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, et al. Fibrosis, vascular activation, and immune abnormalities resembling systemic sclerosis in bleomycin-treated Fli-1-haploinsufficient mice. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67:517–26. <https://doi.org/10.1002/art.38948>.

- [68] Manetti M, Romano E, Rosa I, Guiducci S, Bellando-Randone S, Paulis AD, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:924–34. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210229>.
- [69] The role of platelets in autoimmunity, vasculopathy, and fibrosis: Implications for systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:409–17. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.05.004>.
- [70] Rosendahl A-H, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci* 2022;38:187–95. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12505>.
- [71] Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:161–70. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(80\)80396-3](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(80)80396-3).
- [72] Medsger Jr TA, Rodriguez-Reyna TS, Domsic RT. Clasificación e historia natural de la esclerosis sistémica. *Escler Sistémica* 2009:187–97.
- [73] Toledo DM, Pioli PA. Macrophages in Systemic Sclerosis: Novel Insights and Therapeutic Implications. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21:31. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0831-z>.
- [74] Farina G, Lafyatis D, Lemaire R, Lafyatis R. A four-gene biomarker predicts skin disease in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:580–8. <https://doi.org/10.1002/art.27220>.
- [75] Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology* 2018;154:186–95. <https://doi.org/10.1111/imm.12910>.
- [76] Moroncini G, Paolini C, Orlando F, Capelli C, Grieco A, Tonnini C, et al. Mesenchymal stromal cells from human umbilical cord prevent the development of lung fibrosis in immunocompetent mice. *PLoS One* 2018;13:e0196048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196048>.
- [77] Ah Kioon MD, Tripodo C, Fernandez D, Kirou KA, Spiera RF, Crow MK, et al. Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8. *Sci Transl Med* 2018;10:eaam8458. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam8458>.
- [78] González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol* 2012;12:125–35. <https://doi.org/10.1038/nri3133>.
- [79] MI E, K F-L, T L, S K, A R, K R, et al. Type I interferon system activation and association with disease manifestations in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.121400>.
- [80] Overed-Sayer C, Rapley L, Mustelin T, Clarke DL. Are mast cells instrumental for fibrotic diseases? *Front Pharmacol* 2013;4:174. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00174>.
- [81] A L, V L, M R, BI S, A B, G C, et al. CD16-positive circulating monocytes and fibrotic manifestations of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2017;36. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3597-6>.

- [82] Yamamoto T, Eckes B, Krieg T. High expression and autoinduction of monocyte chemoattractant protein-1 in scleroderma fibroblasts. *Eur J Immunol* 2001;31:2936–41. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(2001010\)31:10<2936::aid-immu2936>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-4141(2001010)31:10<2936::aid-immu2936>3.0.co;2-0).
- [83] Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis. *Presse Médicale* 2021;50:104087. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104087>.
- [84] Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol Baltim Md 1950* 2002;168:3649–59. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.7.3649>.
- [85] Rodríguez-Reyna TS, Furuzawa-Carballeda J, Cabiedes J, Fajardo-Hermosillo LD, Martínez-Reyes C, Díaz-Zamudio M, et al. Th17 peripheral cells are increased in diffuse cutaneous systemic sclerosis compared with limited illness: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2012;32:2653–60. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2056-y>.
- [86] Oriente A, Fedarko NS, Pacocha SE, Huang SK, Lichtenstein LM, Essayan DM. Interleukin-13 modulates collagen homeostasis in human skin and keloid fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:988–94.
- [87] Slobodin G, Ahmad MS, Rosner I, Peri R, Rozenbaum M, Kessel A, et al. Regulatory T cells (CD4+CD25brightFoxP3+) expansion in systemic sclerosis correlates with disease activity and severity. *Cell Immunol* 2010;261:77–80. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2009.12.009>.
- [88] MacDonald KG, Dawson NAJ, Huang Q, Dunne JV, Levings MK, Broady R. Regulatory T cells produce profibrotic cytokines in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:946-955.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1932>.
- [89] François A, Chatelus E, Wachsmann D, Sibilia J, Bahram S, Alsaleh G, et al. B lymphocytes and B-cell activating factor promote collagen and profibrotic markers expression by dermal fibroblasts in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R168. <https://doi.org/10.1186/ar4352>.
- [90] Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative Genetic Variation in CD19 Expression Correlates with Autoimmunity1. *J Immunol* 2000;165:6635–43. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.11.6635>.
- [91] Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004;50:1918–27. <https://doi.org/10.1002/art.20274>.
- [92] Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol* 2009;9:491–502. <https://doi.org/10.1038/nri2572>.
- [93] Fleischmajer R, Gay S, Meigel WN, Perlish JS. Collagen in the cellular and fibrotic stages of scleroderma. *Arthritis Rheum* 1978;21:418–28. <https://doi.org/10.1002/art.1780210404>.
- [94] Jimenez SA. Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *ISRN Rheumatol* 2013;2013:835948. <https://doi.org/10.1155/2013/835948>.

- [95] Sonnylal S, Denton CP, Zheng B, Keene DR, He R, Adams HP, et al. Postnatal induction of transforming growth factor beta signaling in fibroblasts of mice recapitulates clinical, histologic, and biochemical features of scleroderma. *Arthritis Rheum* 2007;56:334–44. <https://doi.org/10.1002/art.22328>.
- [96] Brkic Z, van Bon L, Cossu M, van Helden-Meeuwsen CG, Vonk MC, Knaapen H, et al. The interferon type I signature is present in systemic sclerosis before overt fibrosis and might contribute to its pathogenesis through high BAFF gene expression and high collagen synthesis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1567–73. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207392>.
- [97] Willis BC, duBois RM, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:377–82. <https://doi.org/10.1513/pats.200601-004TK>.
- [98] Wang Y, Fan P-S, Kahaleh B. Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2006;54:2271–9. <https://doi.org/10.1002/art.21948>.
- [99] Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL. Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1667–76. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200107\)44:7<1667::AID-ART291>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200107)44:7<1667::AID-ART291>3.0.CO;2-Y).
- [100] Dong C, Zhu S, Wang T, Yoon W, Li Z, Alvarez RJ, et al. Deficient Smad7 expression: a putative molecular defect in scleroderma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:3908–13. <https://doi.org/10.1073/pnas.062010399>.
- [101] Asano Y, Ihn H, Yamane K, Jinnin M, Mimura Y, Tamaki K. Increased expression of integrin alpha(v)beta3 contributes to the establishment of autocrine TGF-beta signaling in scleroderma fibroblasts. *J Immunol Baltim Md 1950* 2005;175:7708–18. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.11.7708>.
- [102] Sonnylal S, Shi-Wen X, Leoni P, Naff K, Van Pelt CS, Nakamura H, et al. Selective expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vivo promotes systemic tissue fibrosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1523–32. <https://doi.org/10.1002/art.27382>.
- [103] Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Blockade of endogenous transforming growth factor beta signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor beta receptors. *Arthritis Rheum* 2001;44:474–80. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200102\)44:2<474::AID-ANR67>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200102)44:2<474::AID-ANR67>3.0.CO;2-#).
- [104] Allanore Y. Physiopathologie de la sclérodémie systémique. *Médecine/Sciences* 2016;32:183–91. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163202012>.
- [105] Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 2019;11:257. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S191418>.
- [106] Ciaffi J, Morabito MF, Ruscitti P, D'Angelo S, Mancarella L, Brusi V, et al. Incidence, prevalence and mortality of systemic sclerosis in Italy: a nationwide population-based study using administrative health data. *Rheumatol Int* 2021;41:129–37. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04720-3>.

- [107] Fan Y, Bender S, Shi W, Zoz D. Incidence and prevalence of systemic sclerosis and systemic sclerosis with interstitial lung disease in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2020;26:1539–47. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.20136>.
- [108] García Rodríguez LA, González-Pérez A, Michel A, Sáez ME. Contemporary epidemiology of systemic sclerosis: A population-based cohort study in the United Kingdom. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:105–11. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.002>.
- [109] Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:223–40. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.005>.
- [110] Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2022;87:937–54. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.10.065>.
- [111] AIT OUSSOUS S. Anticorps anti-topoisomérase I (Scl70) et sclérodémie systémique chez une population marocaine. 2021.
- [112] Lamzef L, Mezalek ZT, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M. La sclérodémie systémique au Maroc: étude monocentrique de 65 cas. *Rev Med Interne* 2012;S149–50.
- [113] Ciaffi J, van Leeuwen NM, Schoones JW, Huizinga TW, de Vries-Bouwstra JK. Sex hormones and sex hormone-targeting therapies in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 50, Elsevier; 2020, p. 140–8.
- [114] Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest* 2008;37:631–44.
- [115] Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol* 2006;33:1004–13.
- [116] Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet* 2017;390:1685–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).
- [117] Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud’s Phenomenon. *N Engl J Med* 2016;375:556–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1507638>.
- [118] Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:208–21. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0386-4>.
- [119] Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud’s phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol* 2019;38:3317–30. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04745-5>.
- [120] Blin A. Identifier un phénomène de Raynaud. *Actual Pharm* 2019;58:42–5.
- [121] Hachulla E, Launay D. Sclérodémie systémique. *EMC-Rhumatol-Orthopédie* 2005;2:479–500.

- [122] Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:112–32. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.04.001>.
- [123] Pauling JD, Domsic RT, Saketkoo LA, Almeida C, Withey J, Jay H, et al. Multinational Qualitative Research Study Exploring the Patient Experience of Raynaud's Phenomenon in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res* 2018;70:1373–84. <https://doi.org/10.1002/acr.23475>.
- [124] Odonwodo A, Badri T, Hariz A. Scleroderma. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- [125] Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1359–62. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S).
- [126] Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45 Suppl 4:iv43-46. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel310>.
- [127] Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the Modified Rodnan Skin Score for Use in Clinical Trials of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2:11–8. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000231>.
- [128] Jung S, Martin T, Schmittbuhl M, Huck O. The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management. *Oral Dis* 2017;23:424–39. <https://doi.org/10.1111/odi.12507>.
- [129] Sclérodémie Systémique. Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_717292/fr/sclerodermie-systemique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_717292/fr/sclerodermie-systemique) (accessed May 11, 2023).
- [130] Leroy-Colavolpe V. Évaluation des troubles de la pigmentation dans la sclérodémie systémique: étude rétrospective d'une cohorte de 239 patients n.d.
- [131] Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C. Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Clin Rheumatol* 2013;32:623–7. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2161-7>.
- [132] Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic Sclerosis. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- [133] Vincent-Laurent C. Les manifestations bucco-faciales de la sclérodémie systémique: étude sur 30 cas. PhD Thesis. 2007.
- [134] Harouna H, Bouissar W, Alaoui FZ, Mouddatir KEM, El Kabli H. Calcinoses sous cutanées au cours de la sclérodémie systémique: à propos de 6 cas n.d.
- [135] Darrigade AS, Védie AL, Gauthier C, Cario-André M, Taieb A, Truchetet ME, et al. Pigmented skin patches without scleroderma as a predominant clinical symptom revealing systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:379–82.

- [136] Jawitz JC, Albert MK, Nigra TP, Bunning RD. A new skin manifestation of progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:265–8. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(84\)70163-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(84)70163-0).
- [137] Stelle M, Chizzolini C. [Gastrointestinal features in systemic sclerosis]. *Rev Med Suisse* 2014;10:860–3.
- [138] Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:621–9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000117>.
- [139] McMahan ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31:561–8.
- [140] McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, Iqbal S, Ani FA, Aponte CS, et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatol Curr Res* 2018;08. <https://doi.org/10.4172/2161-1149.1000235>.
- [141] Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:22–9.
- [142] Smirani R, Truchetet M-E, Poursac N, Naveau A, Schaefferbeke T, Devillard R. Impact of systemic sclerosis oral manifestations on patients' health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Pathol Med* 2018;47:808–15.
- [143] Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:466–9.
- [144] Streck ME. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Role of the oesophagus in outcomes. *Respirology* 2018;23:885–6.
- [145] Denaxas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol* 2018;31:165–70. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0228>.
- [146] Adarsh MB, Sharma SK, Prasad KK, Dhir V, Singh S, Sinha SK. Esophageal manometry, esophagogastroduodenoscopy, and duodenal mucosal histopathology in systemic sclerosis. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol* 2019;3:206–9. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12138>.
- [147] 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. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00334.x>.
- [148] Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2016;1:247–56.
- [149] Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:883–98. <https://doi.org/10.1111/apt.13963>.

- [150] Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Szczepanik-Kuślak P, Krasowska D. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a review of the literature. *Arch Dermatol Res* 2019;311:1–8.
- [151] Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet Lond Engl* 2023;401:304–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01692-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01692-0).
- [152] Sattar B, Chokshi RV. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:33. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0699-0>.
- [153] Dein E, Kuo P-L, Hong YS, Hummers LK, Mecoli CA, McMahan ZH. Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:405–10. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.005>.
- [154] van Leeuwen NM, Boonstra M, Fretheim H, Brunborg C, Midtvedt Ø, Garen T, et al. Gastrointestinal symptom severity and progression in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2022;61:4024–34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac118>.
- [155] Marie I. [Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2006;35:1952–65. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(06\)74930-2](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(06)74930-2).
- [156] Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld J-P, Roussin A, Rich E, Goulet J-R, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:154–67. <https://doi.org/10.1097/00005792-200203000-00005>.
- [157] Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1583–90.
- [158] Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437–44. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U).
- [159] Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL, et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol* 2008;35:244–50.
- [160] Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 22: 6–19 2013.
- [161] Young A, Vummidi D, Visovatti S, Homer K, Wilhalme H, White ES, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1339–49.
- [162] D’Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428–40.
- [163] Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. Pulmonary scleroderma. *Dis Chest* 1968;54:490–8.

- [164] Jaeger Veronika K, Wirz Elina G, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study 2016.
- [165] Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2020;8:304–20.
- [166] Carbone RG, Monselise A, Wille KM, Bottino G, Puppo F. Pretransplant Considerations in Patients with Pulmonary Fibrosis. *Lung Transplant Evol Knowl New Horiz* 2018;57–70.
- [167] Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry 2014.
- [168] Legendre P, Mouthon L. [Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2014;43:957–69. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.009>.
- [169] Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138:1383–94. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0260>.
- [170] Rich SE. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. [Httpwww Who Intncdcdvphtml](http://www.who.int/ncd/cvd/pph/html) 1998.
- [171] Agard C, Haloun A, Hamidou M-A. [Pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis in 2008]. *J Mal Vasc* 2009;34:7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2008.10.008>.
- [172] Vd S, G G, C C, G O, Ta M. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35. <https://doi.org/10.1002/art.1780350709>.
- [173] Bruni C, De Luca G, Lazzaroni M-G, Zanatta E, Lepri G, Airò P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Eur J Intern Med* 2020;78:17–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.042>.
- [174] Young A, Moles VM, Jaafar S, Visovatti S, Huang S, Vummidi D, et al. Performance of the DETECT algorithm for pulmonary hypertension screening in a systemic sclerosis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1731–7.
- [175] Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:1–11.
- [176] Ninagawa K, Kato M, Nakamura H, Abe N, Kono M, Fujieda Y, et al. Reduced diffusing capacity for carbon monoxide predicts borderline pulmonary arterial pressure in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2019;39:1883–7. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04370-0>.
- [177] Smolenska Z, Barraclough R, Dorniak K, Szarmach A, Zdrojewski Z. Cardiac involvement in systemic sclerosis: diagnostic tools and evaluation methods. *Cardiol Rev* 2019;27:73–9.

- [178] Launay D, De Groote P, Gaxotte V, Charlanne H, Beregi J-P, Hatron P-Y, et al. Atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique. *Mt Cardio* 2006;2:339–54.
- [179] Ross L, Paratz E, Baron M, La Gerche A, Nikpour M. Sudden cardiac death in systemic sclerosis: diagnostics to assess risk and inform management. *Diagnostics* 2021;11:1781.
- [180] Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021;35:101668. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101668>.
- [181] Mouthon L. Systemic sclerosis: views and thoughts for the future. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2014;43:e265-266. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.08.003>.
- [182] Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, Hesselstrand R. Renal function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:295–8. <https://doi.org/10.1080/03009740802629424>.
- [183] Lapenas D, Rodnan GP, Cavallo T. Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Pathol* 1978;91:243–58.
- [184] Cannon PJ, Hassar M, Case DB, Casarella WJ, Sommers SC, LeROY EC. THE RELATIONSHIP OF HYPERTENSION AND RENAL FAILURE IN SCLERODERMA (PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS) TO STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ABNORMALITIES OF THE RENAL CORTICAL CIRCULATION. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:1.
- [185] Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, Al-Sabbagh MR, Zee B, Medsger Jr TA. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. a case–control autopsy study. *Arthritis Rheum* 1988;31:393–400. <https://doi.org/10.1002/art.1780310311>.
- [186] Bruni C, Cuomo G, Rossi FW, Praino E, Bellando-Randone S. Kidney involvement in systemic sclerosis: From pathogenesis to treatment. *J Scleroderma Relat Disord* 2018;3:43–52. <https://doi.org/10.1177/2397198318758607>.
- [187] Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2007;100:485–94. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm052>.
- [188] Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger Jr TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol* 1989;32:1128–34.
- [189] Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2021;50:104063. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104063>.
- [190] Guillevin L, Berezne A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012;51:460–7.
- [191] Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014;43:e305–14.
- [192] Tonsawan P, Talabthong K, Puapairoj A, Foocharoen C. Renal pathology and clinical associations in systemic sclerosis: a historical cohort study. *Int J Gen Med* 2019;12:323–31. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S221471>.

- [193] Masson E. Sclérodermie systémique. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/233437/sclerodermie-systemique> (accessed May 12, 2023).
- [194] Legendre P, Mouthon L. [Systemic sclerosis]. *Rev Prat* 2017;67:775–83.
- [195] Lóránd V, Cziráj L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2014;43:e315-328. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.027>.
- [196] Jacques T, Sudół-Szopińska I, Larkman N, O'Connor P, Cotten A. Musculoskeletal Manifestations of Non-RA Connective Tissue Diseases: Scleroderma, Systemic Lupus Erythematosus, Still's Disease, Dermatomyositis/Polymyositis, Sjögren's Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018;22:166–79. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639473>.
- [197] Botou A, Bangeas A, Alexiou I, Sakkas LI. Acro-osteolysis. *Clin Rheumatol* 2017;36:9–14. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3459-7>.
- [198] Bassett LW, Blocka KL, Furst DE, Clements PJ, Gold RH. Skeletal findings in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:1121–6. <https://doi.org/10.2214/ajr.136.6.1121>.
- [199] Resnick D, Greenway G, Vint VC, Robinson CA, Piper S. Selective involvement of the first carpometacarpal joint in scleroderma. *AJR Am J Roentgenol* 1978;131:283–6. <https://doi.org/10.2214/ajr.131.2.283>.
- [200] Barbacki A, Baron M, Wang M, Zhang Y, Stevens W, Sahhar J, et al. Damage Trajectories in Systemic Sclerosis Using Group-Based Trajectory Modeling. *Arthritis Care Res* 2023;75:640–7. <https://doi.org/10.1002/acr.24873>.
- [201] Lefebvre F, Giannini M, Ellezam B, Leclair V, Troyanov Y, Hoa S, et al. Histopathological features of systemic sclerosis-associated myopathy: A scoping review. *Autoimmun Rev* 2021;20:102851. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102851>.
- [202] Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:335–47. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.05.002>.
- [203] Hietarinta M, Lassila O, Hietaharju A. Association of Anti-UIRNP-and Anti-Scl-70-antibodies with Neurological Manifestations in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Scand J Rheumatol* 1994;23:64–7. <https://doi.org/10.3109/03009749409103029>.
- [204] Involvement of the Nervous System in Systemic Sclerosis n.d. <https://openneurologyjournal.com/VOLUME/16/ELOCATOR/e1874205X2112241/FULLTEXT/> (accessed April 30, 2023).
- [205] Depression in patients with systemic sclerosis: A systematic review of the evidence n.d. <https://doi.org/10.1002/art.22910>.
- [206] GORDON MB, KLEIN I, DEKKER A, RODNAN GP, MEDSGER Jr TA. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981;95:431–5.

- [207] Mihailovic N, Lahme L, Braasch S, Rosenberger F, Eter N, Ehrchen J, et al. Altered ocular microvasculature in patients with systemic sclerosis and very early disease of systemic sclerosis using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 2022;12:10990. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14377-6>.
- [208] Full article: A Wide Spectrum of Ocular Manifestations Signify Patients with Systemic Sclerosis n.d. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09273948.2019.1657467> (accessed May 1, 2023).
- [209] Wielosz E, Majdan M. Haematological abnormalities in systemic sclerosis. *Reumatologia* 2020;58:162–6. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.96655>.
- [210] Puzenat E, Aubin F, Humbert P. Sclérodermie systémique. *EMC - Dermatol* 2010;5:1–14. [https://doi.org/10.1016/S0246-0319\(10\)50485-0](https://doi.org/10.1016/S0246-0319(10)50485-0).
- [211] Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia* 2016;54:67–72. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60215>.
- [212] Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:237–48. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.03.001>.
- [213] Benyamine A, Bertin D, Resseguier N, Heim X, Bermudez J, Launay D, et al. Quantification of Antifibrillarin (anti-U3 RNP) Antibodies: A New Insight for Patients with Systemic Sclerosis. *Diagnostics* 2021;11:1064. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061064>.
- [214] Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2013;12:340–54. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.05.011>.
- [215] Wither J, Johnson SR, Liu T, Noamani B, Bonilla D, Lisnevskaja L, et al. Presence of an interferon signature in individuals who are anti-nuclear antibody positive lacking a systemic autoimmune rheumatic disease diagnosis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:41. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1243-y>.
- [216] Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:112–6. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.238>.
- [217] Almaabdi K, Ahmad Z, Johnson SR. Advanced Autoantibody Testing in Systemic Sclerosis. *Diagnostics* 2023;13:851. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050851>.
- [218] Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2021;60:3121–33. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab190>.
- [219] Nevskaya T, Pope JE, Turk MA, Shu J, Marquardt A, Hoogen F van den, et al. Systematic Analysis of the Literature in Search of Defining Systemic Sclerosis Subsets. *J Rheumatol* 2021;48:1698–717. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201594>.
- [220] AlMehmadi BA, To FZ, Anderson MA, Johnson SR. Epidemiology and Treatment of Peripheral Neuropathy in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2021;48:1839–49. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201299>.

- [221] Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3902–12. <https://doi.org/10.1002/art.24038>.
- [222] Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, Lauriti C, Gabini M, Turi MC, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012;12:114–20. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.005>.
- [223] Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EKL. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2009;19:219–28. <https://doi.org/10.3109/s10165-009-0155-3>.
- [224] Tall F, Dechomet M, Riviere S, Cottin V, Ballot E, Tiev KP, et al. The Clinical Relevance of Antifibrillarin (anti-U3-RNP) Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Scand J Immunol* 2017;85:73–9. <https://doi.org/10.1111/sji.12510>.
- [225] Henes J, Glaeser L, Kötter I, Vogel W, Kanz L, Klein R. Analysis of anti-topoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;56:451–6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew319>.
- [226] Gehring I, Sjölander S, Höpfl P, Swiniarski S, Iversen LV, Gallo G. AB0673 Testing for antibodies specific to fibrillarin (U3 RNP) shows added value for diagnosis of systemic sclerosis 2017.
- [227] Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis n.d. <https://doi.org/10.1002/art.24409>.
- [228] Otero CM, Assassi S, Hudson M, Mayes MD, Estrada-Y-Martin R, Pedroza C, et al. Antifibrillarin Antibodies Are Associated with Native North American Ethnicity and Poorer Survival in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2017;44:799–805. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160574>.
- [229] Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08946-w>.
- [230] Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2020;72:465–76. <https://doi.org/10.1002/art.41153>.
- [231] Abbasi S, Parmar G, Kelly RD, Balasuriya N, Schild-Poulter C. The Ku complex: recent advances and emerging roles outside of non-homologous end-joining. *Cell Mol Life Sci* 2021;78:4589–613. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03801-1>.
- [232] Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, Proudman S, Walker J, Stevens W, et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4713. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004713>.

- [233] Rozman B, Čučnik S, Sodin-Semrl S, Cziráj L, Varjú C, Distler O, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1282–6. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.073981>.
- [234] Blüthner M, Bautz FA. Cloning and characterization of the cDNA coding for a polymyositis-scleroderma overlap syndrome-related nucleolar 100-kD protein. *J Exp Med* 1992;176:973–80. <https://doi.org/10.1084/jem.176.4.973>.
- [235] Meridor K, Sagy I, Molad Y. Anti-Ro/SS-A antibody is associated with worse pulmonary outcome and reduced overall survival in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2022;32:1086–93. <https://doi.org/10.1093/mr/roab118>.
- [236] Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, Walker J, Stevens W, Nikpour M, et al. Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S131-135.
- [237] Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JHW, Fierlbeck G, et al. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:730–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204487>.
- [238] Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol* 2015;6:167. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00167>.
- [239] Callejas-Moraga EL, Guillén-Del-Castillo A, Perurena-Prieto J, Sanz-Martínez MT, Fonollosa-Pla V, Lorite-Gomez K, et al. Anti-RNPC-3 antibody predicts poor prognosis in patients with interstitial lung disease associated to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2022;61:154–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab279>.
- [240] Hoogenraad CC, Wulf P, Schiefermeier N, Stepanova T, Galjart N, Small JV, et al. Bicaudal D induces selective dynein-mediated microtubule minus end-directed transport. *EMBO J* 2003;22:6004–15. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg592>.
- [241] Orteu CH, Ong VH, Denton CP. Scleroderma mimics—clinical features and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34:101489.
- [242] Bessis D, Francès C, Guilhaud J-J, Guillot B. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées: Dermatologie et médecine. Springer; 2007.
- [243] Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Ghogomu ET, Wells GA, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud’s phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000467.pub2>.
- [244] Ingegnoli F, Schioppo T, Allanore Y, Caporali R, Colaci M, Distler O, et al. Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud’s phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:686–93. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.019>.

- [245] Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski J-L. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1696–9.
- [246] Curtiss P, Schwager Z, Cobos G, Sicco KL, Franks Jr AG. A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1110–8.
- [247] Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327–39. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
- [248] Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646–55. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12<2646::AID-ANR21>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12<2646::AID-ANR21>3.0.CO;2-T).
- [249] van der Meer J, Wouda AA, Kallenberg CG, Wesseling H. A double-blind controlled trial of low dose acetylsalicylic acid and dipyridamole in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasa Suppl* 1987;18:71–5.
- [250] Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008;35:1801–8.
- [251] Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatol Oxf Engl* 2001;40:1038–43. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.9.1038>.
- [252] Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1460–71. <https://doi.org/10.1002/acr.22018>.
- [253] Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19:1407–14.
- [254] Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, et al. Intravenous Iloprost Infusion in Patients with Raynaud Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis: A Multicenter, Placebo-controlled, Double-Blind Study. *Ann Intern Med* 1994;120:199–206. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00004>.
- [255] Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease. *Ann Intern Med* 2000;132:425–34. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002>.
- [256] Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130658>.

- [257] Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist n.d. <https://doi.org/10.1002/art.20676>.
- [258] Khor C-G, Chen XL-F, Lin T-S, Lu C-H, Hsieh S-C. Rituximab for refractory digital infarcts and ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2014;33:1019–20. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2579-1>.
- [259] Hughes M, Alcacer-Pitarch B, Gheorghiu AM, Praino E, Sandler RD, Tavor Y, et al. Digital ulcer debridement in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2020;39:805–11. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04924-4>.
- [260] Del Papa N, Di Luca G, Andracco R, Zaccara E, Maglione W, Pignataro F, et al. Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a monocentric randomized controlled study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:7. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1792-8>.
- [261] The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426903/> (accessed May 12, 2023).
- [262] Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, Fiorentino DF, Chung L, Chang J. Surgical treatment of systemic sclerosis--is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery* 2015;35:441–6. <https://doi.org/10.1002/micr.22379>.
- [263] Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:212–26. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00909-5>.
- [264] Liem SIE, Vliet Vlieland TPM, Schoones JW, de Vries-Bouwstra JK. The effect and safety of exercise therapy in patients with systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatol Adv Pract* 2019;3:rkz044. <https://doi.org/10.1093/rap/rkz044>.
- [265] Liossis SNC, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006;45:1005–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei211>.
- [266] Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708–19. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30152-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30152-7).
- [267] Vries-Bouwstra JK de, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Balbir-Gurman A. Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2020;47:249–54. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181173>.
- [268] Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;46:442–5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel244>.

- [269] Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1104–7. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.142000>.
- [270] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055120>.
- [271] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, 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;176:1026–34. <https://doi.org/10.1164/rccm.200702-326OC>.
- [272] A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma n.d.
- [273] VAN DEN HOOGEN FHJ, BOERBOOMS AMT, SWAAK AJG, RASKER JJ, VAN LIER HJJ, VAN DE PUTTE LBA. COMPARISON OF METHOTREXATE WITH PLACEBO IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS: A 24 WEEK RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL, FOLLOWED BY A 24 WEEK OBSERVATIONAL TRIAL. *Rheumatology* 1996;35:364–72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.4.364>.
- [274] Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378:35–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703327>.
- [275] van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;311:2490–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6368>.
- [276] Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet* 2011;378:498–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60982-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60982-3).
- [277] Sullivan K, Keyes-Elstein L, McSweeney P, Pinckney A, Welch B, Mayes M, et al. Myeloablative Autologous Transplantation of CD34 + Selected Hematopoietic Stem Cells (HSCT) vs Monthly Intravenous Cyclophosphamide (CY) for Severe Scleroderma with Internal Organ Involvement: Outcomes of a Randomized North American Clinical Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:S23–4. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.01.012>.
- [278] Del Papa N, Onida F, Zaccara E, Saporiti G, Maglione W, Tagliaferri E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:53–8. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.211>.
- [279] Gordon JK, Martyanov V, Franks JM, Bernstein EJ, Szymonifka J, Magro C, et al. Belimumab for the Treatment of Early Diffuse Systemic Sclerosis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2018;70:308–16. <https://doi.org/10.1002/art.40358>.

- [280] Khanna D, Allanore Y, Denton CP, Kuwana M, Matucci-Cerinic M, Pope JE, et al. Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE-SSc): randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:618–25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216823>.
- [281] Hudson M, Maltez N, Ivory C, Demery-Varin M. Cyclophosphamide for the Treatment of Skin Fibrosis in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *ARTHRITIS Rheumatol.*, vol. 71, WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019.
- [282] Allanore Y, Wung P, Soubrane C, Esperet C, Marrache F, Bejuit R, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 24-week, phase II, proof-of-concept study of romilkimab (SAR156597) in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1600–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218447>.
- [283] Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007;34:1636–7.
- [284] Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol* 2006;54:3962–70.
- [285] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518–28.
- [286] Khanna D, Lin CJ, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:963–74.
- [287] Hetzer S, Buhren BA, Schrumpf H, Bölke E, Meller S, Kammers K, et al. Retrospective analysis of the frequency of centropacial telangiectasia in systemic sclerosis patients treated with bosentan or ilomedin. *Eur J Med Res* 2014;19:1–7.
- [288] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SL, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–27.
- [289] Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol* 2016;43:1672–9.
- [290] Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D’Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1314–22.
- [291] Crespo MM, Bermudez CA, Dew MA, Johnson BA, George MP, Bhama J, et al. Lung transplant in patients with scleroderma compared with pulmonary fibrosis. Short-and long-term outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:784–92.
- [292] Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031>.

- [293] Sobanski V, Launay D, Hachulla E, Humbert M. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:10. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0560-x>.
- [294] Becker MO, Kill A, Kutsche M, Guenther J, Rose A, Tabeling C, et al. Vascular Receptor Autoantibodies in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:808–17. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0442OC>.
- [295] Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of Treatment Response in Idiopathic and Connective Tissue Disease–associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1111–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1456OC>.
- [296] El Yafawi R, Wirth JA. What Is the Role of Oral Prostacyclin Pathway Medications in Pulmonary Arterial Hypertension Management? *Curr Hypertens Rep* 2017;19:97. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0796-0>.
- [297] Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients on Background Endothelin Receptor Antagonist and/or Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Therapy (The FREEDOM-C Study): A Randomized Controlled Trial. *CHEST* 2012;142:1383–90. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2212>.
- [298] Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Scala LD, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50. <https://doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>.
- [299] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212>.
- [300] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>.
- [301] Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, Gillies H, Blair C, Tislow J, et al. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) – A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med* 2016;117:254–63. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.018>.
- [302] Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417–22.
- [303] Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274>.
- [304] Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:767–74. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.12.003>.

- [305] Higuchi T, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Ota Y, Katsumata Y, et al. Sildenafil attenuates the fibrotic phenotype of skin fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Clin Immunol* 2015;161:333–8. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.09.010>.
- [306] Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, Grimminger F, He J-G, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017;76:422–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209087>.
- [307] Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1219–27. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210236>.
- [308] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–75. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>.
- [309] Bernardo P, Conforti ML, Bellando-Randone S, Pieragnoli P, Blagojevic J, Kaloudi O, et al. Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;38:1617–21. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100480>.
- [310] Chung H-H, Kim J-B, Hong S-H, Lee H-J, Joung B, Lee M-H. Radiofrequency catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia associated with systemic sclerosis. *J Korean Med Sci* 2012;27:215–7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.2.215>.
- [311] Casella M, Carbucicchio C, Russo E, Pizzamiglio F, Golia P, Conti S, et al. Electrical storm in systemic sclerosis: Inside the electroanatomic substrate. *World J Cardiol* 2014;6:1127–30. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i10.1127>.
- [312] Meiszterics Z, Tímár O, Gaszner B, Faludi R, Kehl D, Czirják L, et al. Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis-a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55:2119–30. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew236>.
- [313] Nie L-Y, Wang X-D, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:2865–71. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000535>.
- [314] Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:181–90; viii. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.12.002>.
- [315] Sato T, Oominami S, Souma T, Hagiwara K, Kobayashi S, Akiyama O. [A case of systemic sclerosis and Sjogren's syndrome with cardiac tamponade due to steroid-responsive pericarditis]. *Arerugi Allergy* 2006;55:827–31.

- [316] Shah AA, Wigley FM. Often forgotten manifestations of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:221–38; ix. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.10.002>.
- [317] Smirani R, Truchetet M-E, Poursac N, Naveau A, Schaefferbeke T, Devillard R. Impact of systemic sclerosis oral manifestations on patients' health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol* 2018;47:808–15. <https://doi.org/10.1111/jop.12739>.
- [318] A A, J C, E H, G P, D G, M H, et al. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2011;63. <https://doi.org/10.1002/acr.20480>.
- [319] Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clin Oral Investig* 2003;7:175–8. <https://doi.org/10.1007/s00784-003-0216-5>.
- [320] Carlson DA, Hinchcliff M, Pandolfino JE. Advances in the evaluation and management of esophageal disease of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:475. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0475-y>.
- [321] Kaniecki T, Abdi T, McMahan ZH. A practical approach to the evaluation and management of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021;35:101666. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101666>.
- [322] Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Namvijit S, et al. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginic acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;56:214–22. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew216>.
- [323] Karamanolis GP, Panopoulos S, Karlaftis A, Denaxas K, Kamberoglou D, Sfrikakis PP, et al. Beneficial effect of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist buspirone on esophageal dysfunction associated with systemic sclerosis: A pilot study. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3:266–71. <https://doi.org/10.1177/2050640614560453>.
- [324] Scheerens C, Tack J, Rommel N. Buspirone, a new drug for the management of patients with ineffective esophageal motility? *United Eur Gastroenterol J* 2015;3:261–5. <https://doi.org/10.1177/2050640615585688>.
- [325] Tabuchi M, Minami H, Akazawa Y, Ashida M, Hara T, Ichinose K, et al. Use of vonoprazan for management of systemic sclerosis-related gastroesophageal reflux disease. *Biomed Rep* 2021;14:25. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1401>.
- [326] Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut* 2019;68:2238–50. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318712>.
- [327] Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, Holvoet L, et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1265–74. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000304>.

- [328] Vigone B, Caronni M, Severino A, Bellocchi C, Baldassarri AR, Fraquelli M, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:145. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1340-y>.
- [329] Malamood M, Roberts A, Kataria R, Parkman HP, Schey R. Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1035–41. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S125743>.
- [330] Sallam H, McNearney TA, Doshi D, Chen JDZ. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves upper GI symptoms and balances the sympathovagal activity in scleroderma patients. *Dig Dis Sci* 2007;52:1329–37. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9257-3>.
- [331] Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treat Options Rheumatol* 2015;1:82–105. <https://doi.org/10.1007/s40674-014-0005-0>.
- [332] Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:459–73. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.007>.
- [333] Parodi A, Sessarego M, Greco A, Bazzica M, Filaci G, Setti M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1257–62. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01758.x>.
- [334] Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;159:1526–32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.090>.
- [335] Manini ML, Camilleri M, Grothe R, Di Lorenzo C. Application of Pyridostigmine in Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders: A Case Series. *Paediatr Drugs* 2018;20:173–80. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0277-6>.
- [336] Robinson-Papp J, Nmashie A, Pedowitz E, George MC, Sharma S, Murray J, et al. The effect of pyridostigmine on small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and plasma inflammatory biomarkers in HIV-associated autonomic neuropathies. *J Neurovirol* 2019;25:551–9. <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00756-9>.
- [337] Pasha SF, Lunsford TN, Lennon VA. Autoimmune gastrointestinal dysmotility treated successfully with pyridostigmine. *Gastroenterology* 2006;131:1592–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.06.018>.
- [338] Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991;325:1461–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199111213252102>.
- [339] Fretheim H, Chung BK, Didriksen H, Bækkevold ES, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis: A double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial. *PloS One* 2020;15:e0232739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232739>.

- [340] García-Collinot G, Madrigal-Santillán EO, Martínez-Bencomo MA, Carranza-Muleiro RA, Jara LJ, Vera-Lastra O, et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci* 2020;65:1134–43. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05830-0>.
- [341] Battle WM, Snape WJ, Wright S, Sullivan MA, Cohen S, Meyers A, et al. Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981;94:749–52. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-94-6-749>.
- [342] Brandler JB, Sweetser S, Khoshbin K, Babameto M, Prokop LJ, Camilleri M. Colonic Manifestations and Complications Are Relatively Under-Reported in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1847–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000397>.
- [343] McMahan ZH, Tucker AE, Perin J, Volkmann ER, Kulkarni S, Ziessman HA, et al. Relationship Between Gastrointestinal Transit, Medsger Gastrointestinal Severity, and University of California-Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract 2.0 Symptoms in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res* 2022;74:442–50. <https://doi.org/10.1002/acr.24488>.
- [344] Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55:115–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev318>.
- [345] Collins J, Mazor Y, Jones M, Kellow J, Malcolm A. Efficacy of anorectal biofeedback in scleroderma patients with fecal incontinence: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1433–8. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1218537>.
- [346] Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1141–57; (Quiz) 1058. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.190>.
- [347] Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, Cohen R, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to systemic sclerosis. *Gut* 2002;51:881–3. <https://doi.org/10.1136/gut.51.6.881>.
- [348] Butt SK, Alam A, Cohen R, Krogh K, Buntzen S, Emmanuel A. Lack of effect of sacral nerve stimulation for incontinence in patients with systemic sclerosis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2015;17:903–7. <https://doi.org/10.1111/codi.12969>.
- [349] Al Asari S, Meurette G, Mantoo S, Kubis C, Wyart V, Lehur P-A. Percutaneous tibial nerve stimulation vs sacral nerve stimulation for faecal incontinence: a comparative case-matched study. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2014;16:O393-399. <https://doi.org/10.1111/codi.12680>.
- [350] Gordon SM, Hughes JB, Nee R, Stitt RS, Bailey WT, Little DJ, et al. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol* 2019;20:279. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1467-y>.
- [351] Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*

- 1998;41:1613–9. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O).
- [352] Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600–3. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00010>.
- [353] Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS, Sharma A, Halawa A. Journey of a patient with scleroderma from renal failure up to kidney transplantation. *World J Transplant* 2021;11:372–87. <https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i9.372>.
- [354] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940–4. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.066068>.
- [355] Hughes M, Pauling JD. Exploring the patient experience of digital ulcers in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:888–94. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.001>.
- [356] Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, et al. Does Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:1427–33. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201806-362OC>.
- [357] Morrisroe K, Hudson M, Baron M, de Vries-Bouwstra J, Carreira PE, Wuttge DM, et al. Determinants of health-related quality of life in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 113:53–60.

## *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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة



أطروحة رقم: 249

سنة: 2023

# تصَلُّبُ الجلد المَجْمُوعِيُّ: مستجدات تشخيصية وعلاجية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم / / 2023

من طرفه

السيد كُرفطي بلال

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: تصَلُّبُ الجلد المَجْمُوعِيُّ، تصلب جلدي، مسببات المرض، تشخيص، علاج.

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيد رشيد هادف

مدير الأطروحة

أستاذ في علم المناعة

السيد عبد الحميد ازرار

أستاذ في علم المناعة

عضو

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم وعلم المناعة والدم

عضو

السيد محمد جيرا

أستاذ في الطب الباطني