



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 153

# Anticorps anti-topoisomérase I (ScI70) et sclérodermie systémique chez une population marocaine

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01 /07/2021

PAR

Mlle. Sara AIT OUSSOUS

Née Le 14/09/1994 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Sclérodermie systémique – Auto-anticorps – Anti-topoisomérase I –  
ScS cutanée diffuse – ScS cutanée limitée – Pneumopathie interstitielle diffuse –  
Ulcères digitaux.

JURY

M.	<b>S. AMAL</b> Professeur de Dermatologie-Vénérologie	PRESIDENT
M.	<b>B. ADMOU</b> Professeur d'Immunologie	RAPPORTEUR
M <sup>me</sup> .	<b>L. ESSAADOUNI</b> Professeur de Médecine Interne.	} JUGES
M <sup>me</sup> .	<b>A. BELKHOU</b> Professeur de Rhumatologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ قَوْلُ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



# *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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales  
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





***LISTE DES PROFESSEURS***



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI Secrétaire

Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- Clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nistrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOÛI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRÏSSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAÏSS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- reanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOÛI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabiya	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques

BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– reanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto–rhino–laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie– orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro–entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie–mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycology	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie reanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d’urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

**LISTE ARRETEE LE 01/02/2021**



*DÉDICACES*



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et  
ma reconnaissance et de dédier cette thèse .....*



*Je dédie cette thèse*



A ALLAH:

*Le très Haut, le très Grand, le Clément, L'Omniscient,  
l'Omnipotent. Le Tout Puissant, le très miséricordieux d'avoir  
permis a ce travail d'aboutir à son terme.*

**A MES PARENTS:**

*Docteur Najat Ammari et docteur Ahmed Ait Oussous*

*Je crains que d'humbles petits mots ne puissent témoigner de la profonde gratitude que je vous tiens, ma reconnaissance envers vous ne peut guère être mesurée. Aujourd'hui je me tiens devant vous et j'admets fièrement avoir reçu la meilleure éducation qu'il en soit, toutes ces années à vos côtés ont forgé et bâti la personne que je suis devenu, vous m'avez donné l'exemple tout en laissant place à mon propre cheminement, et dans les moments difficile vous m'avez appris à non seulement me relever, mais avec deux fois plus de force. Je prie Dieu de vous garder à mes côtés. Ma réussite est la vôtre.*

**A ma très chère sœur Loubna Ait Oussous:**

*Merci d'avoir été là dans les moments difficiles, d'avoir su me faire rire, et veillé sur moi. Je voudrais t'exprimer à travers ces quelques lignes tout l'amour et toute l'affection que j'ai pour toi.*

**A ma très chère amie Zineb:**

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé ensemble et aux liens solides qui nous unissent, je te dédie ce travail. Avec toute mon affection et estime, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur. Que notre amitié et fraternité soient éternelles.*

**A ma très chère amie Imane:**

*A tous les moments qu'on a passés ensemble, à toutes ces longues journées de travail et de durs labeurs ! Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour ton amitié et ton soutien. Je te souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*A toute la famille Ait Oussous et Ammari:*

*En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur, de santé et de prospérité...*

*A ma deuxième famille AMIAG :*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous ont unis durant ces deux années d'internat. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Allah pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...*

*A l'équipe "Scleroderma": Dr Joula, Dr Mahassine, Dr Ihsane.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loins à l'élaboration de ce travail.*



*REMERCIEMENTS*



*A mon maître et président de thèse*

*Professeur Saïd AMAL*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Permettez-moi Maître de vous témoigner ici ma profonde gratitude et mon respect, Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir. Veuillez accepter cher Maître mes vifs remerciements et l'expression d'une infinie reconnaissance*

*A mon maître et rapporteur de thèse*

*Professeur Brahim ADMOU*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.*

*A mon maître et juge de thèse  
Professeur Lamia ESSAADOUNI*

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir  
accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore.  
Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon  
grand respect*

*A mon maître et juge de thèse  
Professeur Ahlam BELKHOU*

*De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs  
souvenirs. Nous sommes toujours impressionnées par vos qualités  
humaines et professionnelles. Nous vous remercions du grand honneur  
que vous nous faites en acceptant de faire part de notre jury.*



*ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>AAN</b>	: Anticorps anti-nucléaires
<b>Ac / Ag</b>	: Anticorps/ Antigène
<b>ACA</b>	: Anticorps anti-centromères
<b>ACR / ARA</b>	: American College of Rheumatology/ American Rheumatism Association
<b>ADN / ARN</b>	: Acide Désoxyribonucléique / Acide Ribonucléique
<b>ANCA</b>	: Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
<b>APL</b>	: Anticorps anti-phospholipides
<b>APRIL</b>	: A proliferation inducing ligand
<b>ATA</b>	: Anticorps anti-topoisomérase I
<b>α-SMA</b>	: α-smooth muscle actin
<b>BAFF</b>	: B cell activating factor
<b>CPK</b>	: Créatine phosphokinase
<b>CRP</b>	: Protéine C-Réactive
<b>CVF</b>	: Capacité vitale forcée
<b>CI</b>	: Confidence interval
<b>CE</b>	: Cellules Endothéliales
<b>CTGF</b>	: Connective Tissue Growth Factor
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>CPT</b>	: Capacité pulmonaire totale
<b>DLCO</b>	: Diffusion lente du monoxyde de carbone
<b>EFR</b>	: Exploration fonctionnelle respiratoire
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>EMG</b>	: Electromyogramme
<b>EUSTAR</b>	: European Scleroderma Trials and Research Group
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism

<b>ET-1</b>	: Endothéline 1
<b>EBV</b>	: Epstein-barr virus
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastroduodénale
<b>FEVG</b>	: Fraction d'éjection ventriculaire gauche
<b>FR</b>	: Facteur rhumatoïde
<b>HP</b>	: Helicobacter pylori
<b>HTAP</b>	: Hypertension artérielle pulmonaire
<b>HTA</b>	: Hypertension Artérielle
<b>HLA</b>	: Antigène leucocytaire humain
<b>IPP</b>	: Interphalangienne proximale
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>ICD</b>	: International Classification of Diseases
<b>IRF5</b>	: Interferon regulatory factor 5
<b>LB/LT</b>	: Lymphocytes B/ Lymphocytes T
<b>LBA</b>	: Lavage bronchoalvéolaire
<b>LES</b>	: Lupus Erythémateux Systémique
<b>MMP</b>	: Métalloprotéases matricielle
<b>MEC</b>	: Matrice extracellulaire
<b>MAI</b>	: Maladie Auto Immune
<b>MCP</b>	: Métacarpophalangiennes
<b>NT-proBNP</b>	: N terminal-pro brain natriuretic peptide
<b>NOR</b>	: Régions d'organisation du nucléole
<b>PBH</b>	: Ponction biopsie hépatique
<b>PID</b>	: Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>PDGF</b>	: Platelet-Derived Growth Factor
<b>PNN</b>	: Polynucléaires neutrophiles
<b>PAPm</b>	: Pression artérielle pulmonaire moyenne
<b>PTPN22</b>	: Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22
<b>RGO</b>	: Reflux gastro-œsophagien

<b>ROS</b>	: Reactif oxygen species
<b>ScS</b>	: Sclérodemie systémique
<b>ScSl</b>	: Sclérodemie systémique limitée
<b>ScSd</b>	: Sclérodemie systémique diffuse
<b>ScSss</b>	: Sclérodemie systémique sine scleroderma
<b>SGS</b>	: Syndrome de Gougerot-Sjögren
<b>SIBO</b>	: Surcroissance de bactéries dans l'intestin grêle
<b>SNC</b>	: Système nerveux central
<b>STAT4</b>	: Signal transducer and activator of transcription 4
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Factor- $\beta$
<b>UD</b>	: Ulcères digitaux
<b>VEDOSS</b>	: Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis



# *PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Type et lieu de l'étude :.....	5
II. Population cible :.....	5
1. Critères d'inclusion :.....	5
2. Critères d'exclusion :.....	5
3. Critères diagnostiques :.....	6
III. Paramètres étudiés :.....	6
1. Paramètres cliniques :.....	7
2. Paramètres paracliniques :.....	7
3. Paramètres immunologiques :.....	7
4. Définitions :.....	8
IV. Saisie et analyse des données :.....	8
V. Considérations éthiques :.....	8
<b>RESULTATS</b> .....	<b>9</b>
I. Données épidémiologiques :.....	10
1. Répartition selon le sexe :.....	10
2. Répartition selon l'âge :.....	10
3. Répartition selon l'origine géographique :.....	11
4. Activité professionnelle :.....	12
5. Antécédents médicaux :.....	12
II. Données cliniques :.....	13
1. Délai de consultation :.....	13
2. Répartition selon la forme clinique :.....	13
3. Manifestations cliniques :.....	14
III. Données biologiques :.....	35
1. L'hémogramme :.....	35
2. Bilan inflammatoire:.....	36
3. Autres bilans biologiques :.....	37
IV. Les données immunologiques :.....	37
1. Les résultats des auto-anticorps :.....	37
2. Analyse bivariée :.....	43
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>48</b>
I. Histoire de la sclérodermie :.....	49
II. Critères et classification de la sclérodermie systémique :.....	52
III. Les facteurs de risque de la sclérodermie systémique :.....	55
1. Facteurs génétiques :.....	56
2. Facteurs épigénétiques :.....	56
3. Le sexe :.....	56
4. Facteurs environnementaux:.....	57

5. Rôle du microbiote:.....	58
IV. Physiopathologie:.....	59
V. Données épidémiologiques :.....	63
1. Incidence et prévalence :.....	63
2. Sexe :.....	65
3. Age :.....	66
VI. Formes cliniques :.....	66
1. Forme cutanée diffuse et limitée:.....	66
2. Sclérodermie systémique sine scleroderma (ScSss) :.....	67
VII. Etude Clinique:.....	68
1. Manifestations dermatologiques:.....	69
2. Manifestations digestives :.....	79
3. Manifestations respiratoires:.....	83
4. Manifestations cardiaques:.....	88
5. Manifestations musculosquelettiques :.....	89
6. Atteinte rénale :.....	93
7. Atteinte neurologique:.....	94
8. Autres atteintes :.....	95
9. Sclérodermie systémique et cancer :.....	96
10. Diagnostic différentiel :.....	97
11. Pronostic :.....	99
VIII. Profil immunologique de la sclérodermie :.....	99
IX. Anticorps anti-topoisomérase I (ATA):.....	107
X. Syndrome de chevauchement :.....	113
XI. Recommandations :.....	114
XII. Limites de l'étude :.....	115
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>117</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>119</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>129</b>



*INTRODUCTION*



Les sclérodermies sont un groupe hétérogène de maladies, caractérisées au plan cutané par un épaissement fibreux du derme (1). Il est important de distinguer les formes localisées (morphées) sans atteintes viscérales, des formes systémiques de sclérodémie (ScS) avec un risque élevé d'atteinte viscérale pouvant mettre en jeu le pronostic vital (2).

La ScS touche principalement les femmes et se déclare généralement entre 40 et 50 ans (3).

C'est une maladie à distribution mondiale, avec des variations interethniques et géographiques (4). Cependant les estimations de la prévalence et de l'incidence sont difficiles en raison de la rareté de la maladie et du large éventail de manifestations cliniques (3).

La physiopathologie de la ScS, non clairement élucidée, est probablement plurifactorielle. En effet, les patients atteints de cette maladie présentent tous des anomalies vasculaires, immunitaires et un dysfonctionnement des fibroblastes. Ces anomalies sont liées les unes aux autres et conduisent finalement à l'activation des fibroblastes, responsable de la formation de la fibrose, élément caractéristique de la maladie (5).

Sur le plan clinique, la ScS est marquée par une grande hétérogénéité, allant d'une atteinte cutanée limitée (ScSl) à une atteinte cutanée diffuse (ScSd) (6,7). Ce qui rend son diagnostic parfois difficile.

En pratique courante, le diagnostic est essentiellement clinique, basé sur les critères ACR/EULAR 2013 (5). La capillaroscopie du lit unguéal est indispensable, permettant de poser le diagnostic à un stade très précoce, et donc une meilleure survie des patients (8).

Le pronostic de la ScS dépend essentiellement de la survenue d'atteintes viscérales et plus particulièrement d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou d'une atteinte cardiaque primitive, qui constituent actuellement les principales causes de décès (9,10). La gravité des atteintes viscérales justifie un bilan paraclinique systématique et régulier afin de les dépister précocement(10).

L'une des expressions immunologiques de la ScS est l'association à des auto-anticorps particuliers (1). Ces derniers sont pour la plupart dirigés contre des structures impliquées dans la régulation transcriptionnelle (2). Certains d'entre eux, notamment les anticorps anti-topoisomérase I (ou anti-Scl70), permettent d'identifier différentes formes cliniques de ScS et sont donc utiles en pratique médicale courante non seulement au diagnostic mais aussi au pronostic de la maladie (2).

L'un des points majeurs qui a été récemment mis en évidence est que la sous-classification classique des patients en formes cutanées limitées (ScSl) et diffuses (ScSd) semble incapable de capter les différents phénotypes de la ScS (11).

En revanche, il semble nécessaire de réévaluer l'association classique entre le statut d'auto-anticorps et la forme cutanée, car une proportion conséquente de patients avec une positivité anti-topoisomérase I (15-20%) présente une ScSl stable (12).

Ainsi, il nous est paru intéressant d'analyser les observations de ScS colligées dans les services de Dermatologie et de Médecine Interne du CHU Mohamed VI de Marrakech durant la période allant de janvier 2013 à décembre 2019 afin de déterminer la fréquence et la signification clinique des anticorps anti-topoisomérase I en confrontant leur positivité aux différentes formes cliniques de la maladie.



*PATIENTS ET METHODES*



## **I. Type et lieu de l'étude**

Nous avons mené une étude transversale descriptive en se basant sur l'analyse des dossiers des patients présentant une sclérodémie systémique, colligés au sein des services de médecine interne, de dermatologie et au niveau du laboratoire d'immunologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, durant une période de 7 ans, s'étalant entre janvier 2013 et décembre 2019.

Cette étude s'inscrit dans la continuité d'une étude antérieure ayant porté sur le profil immuno-clinique global de la sclérodémie systémique chez 52 patients.

## **II. Population cible**

### **1. Critères d'inclusion:**

Ont été inclus dans l'étude:

- Les patients dont le bilan immunologique était en faveur d'une sclérodémie systémique;
- Les patients hospitalisés et suivis pour sclérodémie systémique, quel que soit le résultat du bilan immunologique.

### **2. Critères d'exclusion:**

- Patients ne répondant pas aux critères diagnostiques de la ScS;
- Patients dont le bilan immunologique n'a pu être réalisé;
- Dossiers cliniques non exploitables.

### 3. Critères diagnostiques:

Le diagnostic de la sclérodémie systémique a été retenu sur la base des critères ACR/EULAR 2013 (tableau I). Le score total est déterminé en additionnant le score maximum dans chaque catégorie. Les patients ayant un score  $\geq 9$  sont classés comme ayant une sclérodémie systémique certaine.

**Tableau I: Critères de classification EULAR/ACR 2013 de la ScS.**

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 périunguéraux		2
HTAP ou pneumopathie interstitielle (score maximal = 2)	HTAP	2
	Pneumopathie interstitielle	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps de la sclérodémie systémique (score maximal 3)	Anti-centromère Anti-topo-isomérase I (Scl70) Anti-ARN-polymérase III	3

### III. Paramètres étudiés

Les paramètres étudiés ont été recueillis à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe 1), à partir des données suivantes:

## 1. Paramètres cliniques:

- Paramètres sociodémographiques: sexe, âge, origine, profession, niveau socioéconomique;
- Antécédents médicaux;
- Durée d'évolution;
- Manifestations cliniques (signes fonctionnels et signes physiques).

## 2. Paramètres paracliniques:

- Biologie: NFS-Pq, VS, CRP, bilan hépatique, bilan rénal, bilan phosphocalcique, etc.
- Imagerie et autres explorations: radiographie standard, tomodensitométrie thoracique, échocardiographie, FOGD, capillaroscopie péri-unguéale, EFR, ECG...

Les pourcentages ont été calculés par rapport au nombre de patients ayant bénéficié du bilan correspondant.

## 3. Paramètres immunologiques:

- Les anticorps antinucléaires: aspect et titre, ont été recherchés par technique d'immunofluorescence indirecte (IFI), (lame Kallestad, Bio-Rad) avec un seuil de détection de 1/160 > 18 ans et 1/80 ≤ 18 ans.
- Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles: comprenant les anticorps anti-centromères, anti-topo-isomérase I (anti-Scl70), anti-RNP, anti-PM-Scl, anti-SSA et anti-SSB. La recherche a été effectuée par méthode immunoenzymatique de type IMMUNODOT ou de type ELISA.
- Les anticorps anti-DNA natifs: ont été recherchés par technique immunoenzymatique de type ELISA (DNA natif, AESKU, seuil: 16 UI/ml) et/ou par immunofluorescence indirecte sur substrat de Crithidia Luciliae (Kallstad, Biorad, seuil: 1/5).
- Autres auto-anticorps: facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP, anti-TPO, anticorps anti-mitochondries, ANCA, anticorps anti-phospholipides.

## 4. Définitions

### 4.1. Formes cliniques:

- ✓ Sclérodémie systémique limitée qui regroupe:
  - La sclérodémie sine scleroderma: où la sclérose cutanée est absente.
  - La sclérodémie systémique cutanée limitée: qui intéresse les extrémités distales des membres et le visage en épargnant les zones proximales des membres et le tronc.
- ✓ Sclérodémie systémique diffuse: où la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et des genoux.
- ✓ Syndrome de chevauchement: Le diagnostic a été posé lorsque le patient remplissait les critères nécessaires d'au moins 2 connectivites (De la sclérodémie systémique et d'au moins une connectivite).

### 4.2. Définition des atteintes:

Les définitions adoptées pour la recherche des différentes atteintes cliniques relevées dans notre étude seront détaillées dans l'annexe 3.

## IV. Saisie et analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées moyennant le programme Excel et le logiciel SPSS sous l'encadrement du service d'épidémiologie du CHU d'Agadir. Ainsi toute association pour laquelle la valeur-p était inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

## V. Considérations éthiques

L'étude a été faite dans le total respect de l'anonymat des patients et la confidentialité des informations médicales.



*RESULTATS*

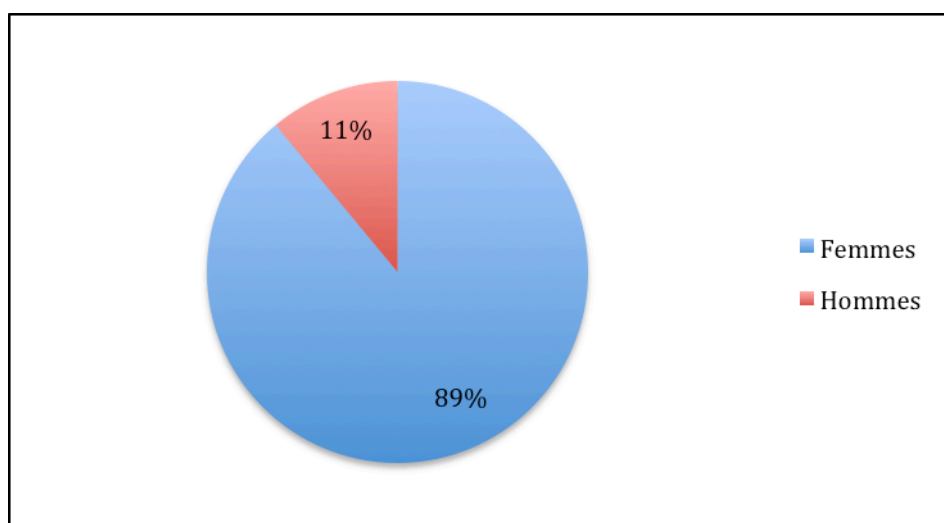


## I. Données épidémiologiques:

Le nombre de patients répondant aux critères d'inclusion était de 64.

### 1. Répartition selon le sexe:

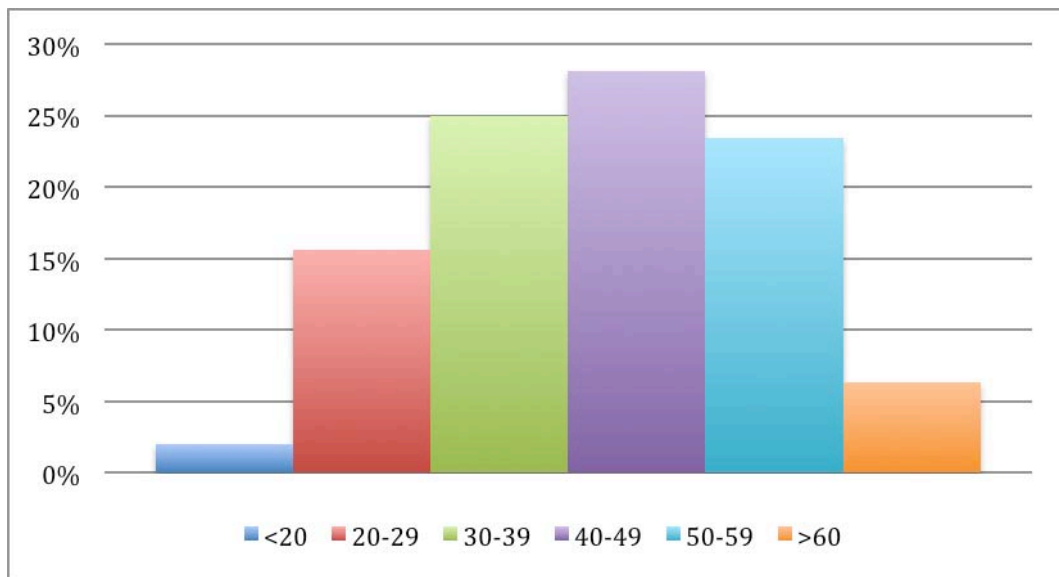
Dans notre série, les femmes représentaient 89% des cas étudiés (n= 57), tandis que les hommes constituaient 11 % (n=7). Le sex-ratio F/H était de 8.1/1 (Figure 1).



**Figure 1:** Répartition des patients selon le sexe

### 2. Répartition selon l'âge:

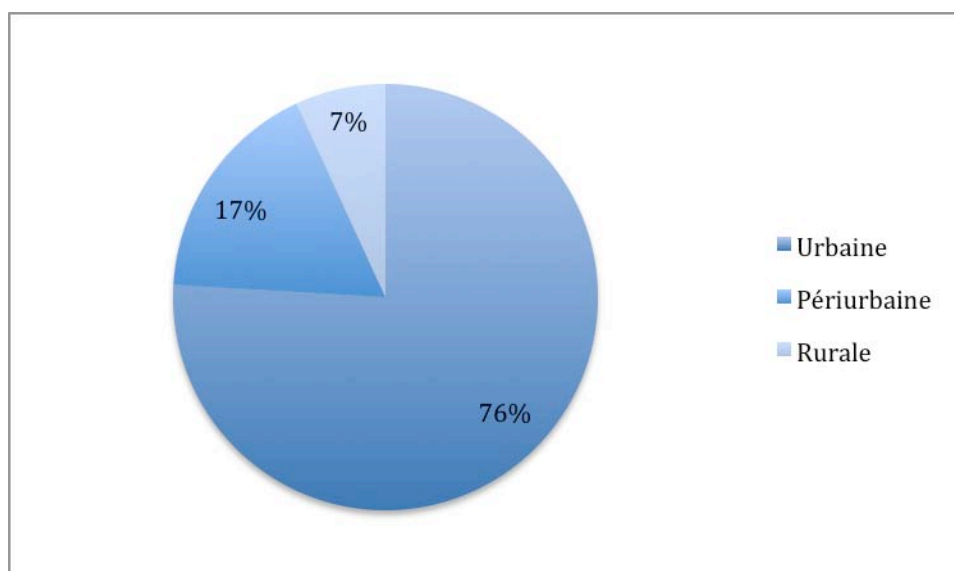
L'âge moyen au moment du diagnostic était de 43 ans  $\pm$  12.4, avec des extrêmes de 17 et 85 ans. La répartition des patients par tranches d'âges (figure 2) a montré un pic de fréquence entre 40 et 49 ans.



**Figure 2 : Répartition des patients par tranches d'âge**

### **3. Répartition selon l'origine géographique:**

L'origine urbaine comptait pour 76 % des cas (n=44), l'origine périurbaine pour 17,2 % (n=10), tandis que 6.9 % des patients étaient d'origine rurale (n=4) (Figure 3).



**Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine géographique**

#### 4. Activité professionnelle:

Les femmes au foyer représentaient la majorité des cas retenus à raison de 88 % (n=45). Au second lieu l'enseignement à 8% (n=4). Les autres métiers confondus ne représentaient que quatre pour cent (n=2). La notion d'exposition professionnelle n'a été retrouvée chez aucun de nos patients

#### 5. Antécédents médicaux

##### 5.1. Association à d'autres maladies auto-immunes (MAI)

L'association de la ScS à une autre MAI a été notée chez 26 patients, soit 40,6 % des cas.

Le tableau I rapporte la fréquence des MAI associées retrouvées dans notre échantillon.

**Tableau I: MAI associées à la ScS dans notre série.**

Maladies auto-immunes	Nombre de cas	Pourcentage
Lupus érythémateux systémique (LES)	9	14%
Syndrome de Gougerot-Sjögren (GSG)	9	14%
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	5	8%
Myosites inflammatoires (MI)	3	5%
Diabète type 1 (DT1)	3	5%
Vitiligo	2	3%
Cholangite biliaire primitive (CBP)	1	2%

##### 5.2. Autres pathologies associées à la ScS :

Dans notre série, trois cas de ScS étaient associés à une spondylarthropathie, soit 5 % des cas, incluant 2 cas de spondylarthrite ankylosante et 1 cas de rhumatisme psoriasique.

L'atteinte thyroïdienne était retrouvée chez 7 patients, soit 10.9 %, dont 4 cas d'hypothyroïdie (sous traitement hormonal substitutif), et 3 cas de goitre euthyroïdien. Cependant aucun cas de thyroïdite auto-immune n'a été mis en évidence dans notre série.

##### 5.3. Cancers associés :

Aucun antécédent de malignité n'a été relevé chez nos patients.

#### **5.4. Cas similaires dans la famille :**

Des antécédents familiaux de ScS ont été retrouvés chez 2 cas de notre série.

## **II. Données cliniques :**

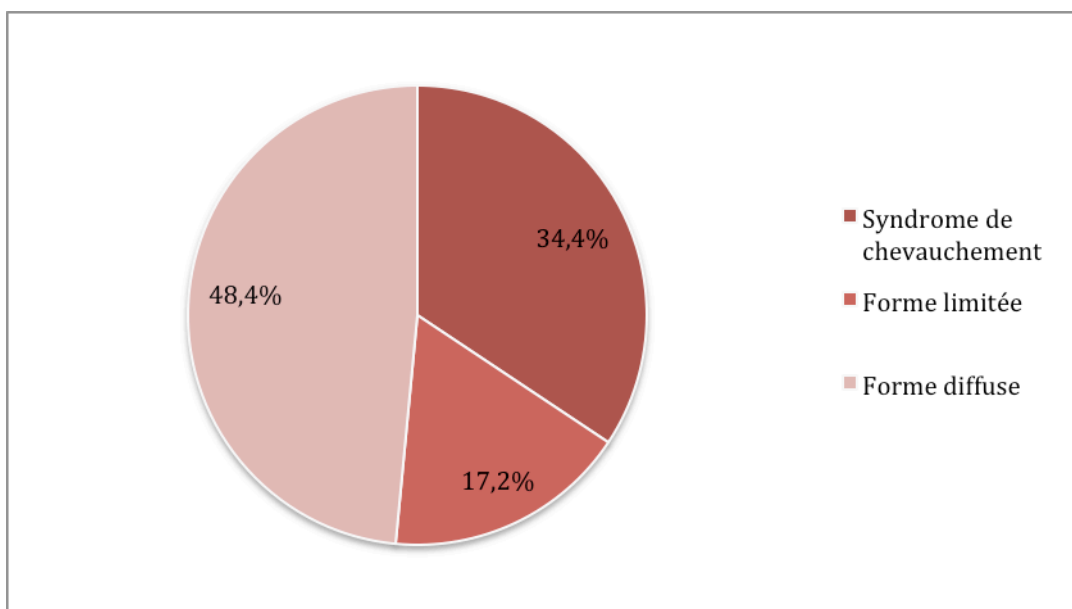
### **1. Délai de consultation :**

Le délai de consultation variait entre 1 mois et 20 ans avec une moyenne de 4,9 ans  $\pm$  4,5.

### **2. Répartition selon la forme clinique :**

Selon les manifestations cliniques, nos patients se répartissent comme suit (Figure 4):

- 31 patients avaient une sclérodémie systémique diffuse, soit 48,4% des cas.
- 11 patients avaient une sclérodémie systémique limitée, soit 17,2 % des cas.
- 22 patients étaient porteurs d'un syndrome de chevauchement, soit 34,4 %



**Figure 4 : Répartition des patients selon la forme clinique de la ScS**

### 3. Manifestations cliniques :

#### 3.1. Atteinte dermatologique :

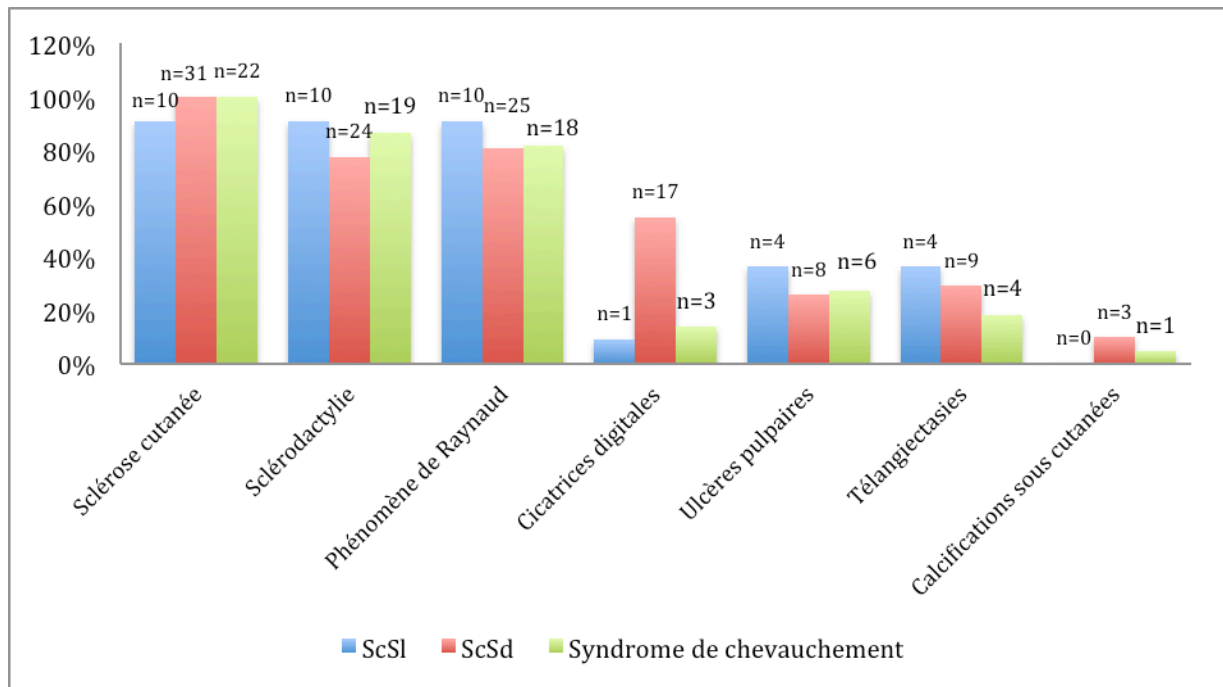
L'atteinte cutanée a été retrouvée chez la totalité des patients, dominée par la sclérose cutanée qui était de type proximal dans 62 % des cas, et distal dans 38 % des cas.

Le phénomène de Raynaud était présent chez 53 patients, soit 82,8% des cas (Tableau II). Il était bilatéral et touchait essentiellement les doigts. La capillaroscopie péri-unguéale, réalisée chez 14 patients, s'est révélée anormale dans la totalité des cas. Un aspect compatible avec la sclérodémie systémique a été retrouvé dans 10 cas, soit 71,1 % des patients chez qui cet examen a été réalisé.

Le tableau II résume les principales manifestations dermatologiques observées chez la population étudiée.

**Tableau II : Manifestations dermatologiques retrouvées dans notre série**

Manifestations dermatologiques	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n (%)	ScSd n (%)	Syndrome de chevauchement n (%)
Sclérose cutanée	63	98.4%	10 (15,9%)	31 (49,2%)	22 (34,9%)
=> Distale	24	38%	10 (41,7%)	0	14 (58,3%)
=>Proximale	39	62%	0	31 (79,5%)	8 (20,5%)
Sclérodactylie	53	82,8%	10 (18,9%)	24 (45,3%)	19 (35,8%)
Phénomène de Raynaud	53	82,8%	10 (18,9%)	25 (47,2%)	18(33,9%)
Cicatrices digitales	21	32,8%	1 (4,8%)	17 (81%)	3 (14,2%)
Ulcères pulpaire	18	28,1%	4 (22,2%)	8 (44,5%)	6 (33,3%)
Télangiectasies	17	26,6%	4 (23,5%)	9 (52,9%)	4 (23,5%)
Calcifications sous cutanées	4	6,3%	0	3 (75%)	1 (25%)
Désordres pigmentaires	0	0%	0	0	0



**Figure 5 :** Répartition des catégories de manifestations cutanées selon la forme clinique de la ScS

### 3.2. Atteinte rhumatologique :

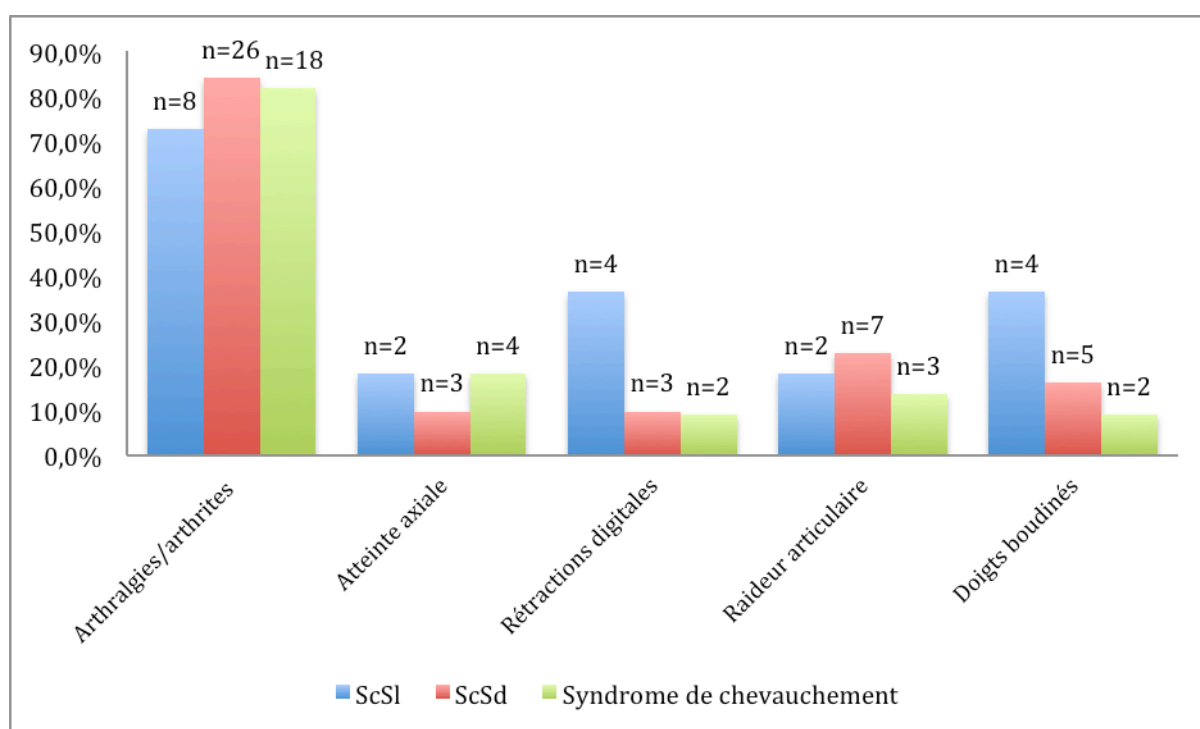
#### a. Sur le plan clinique :

Les manifestations ostéo-articulaires étaient présentes chez 56 patients soit 87,5 % des cas (Tableau V, Figure 6), dominées par les arthralgies et les arthrites, relevées chez la majorité de nos patients (81,3%).

L'atteinte périphérique était prépondérante et touchait essentiellement les petites et moyennes articulations, associée à une raideur articulaire dans 18,8% des cas (n=12). Tandis que l'atteinte axiale était observée chez 14,1 % des cas (n=9).

**Tableau III: Manifestations ostéo-articulaires retrouvées chez les patients de notre série.**

Manifestations cliniques	Nombre Total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n (%)	ScSd n (%)	Syndrome de chevauchement n (%)
Arthralgies/artrites	52	81,3%	8 (15,4%)	26 (50%)	18 (34,6%)
=> Périphériques	52	100%	8 (15,4%)	26 (50%)	18 (34,6%)
=> Axiales	9	17,3%	2 (22,2%)	3 (33,3%)	4 (44,5%)
Rétractions digitales	9	14,1%	4 (44,5%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)
Syndrome du canal carpien	0	0%	0	0	0
Raideur articulaire	12	18,8%	2 (16,7%)	7 (58,3%)	3 (25%)
Doigts boudinés	11	17,2%	4 (36,4%)	5 (45,4%)	2 (18,2%)



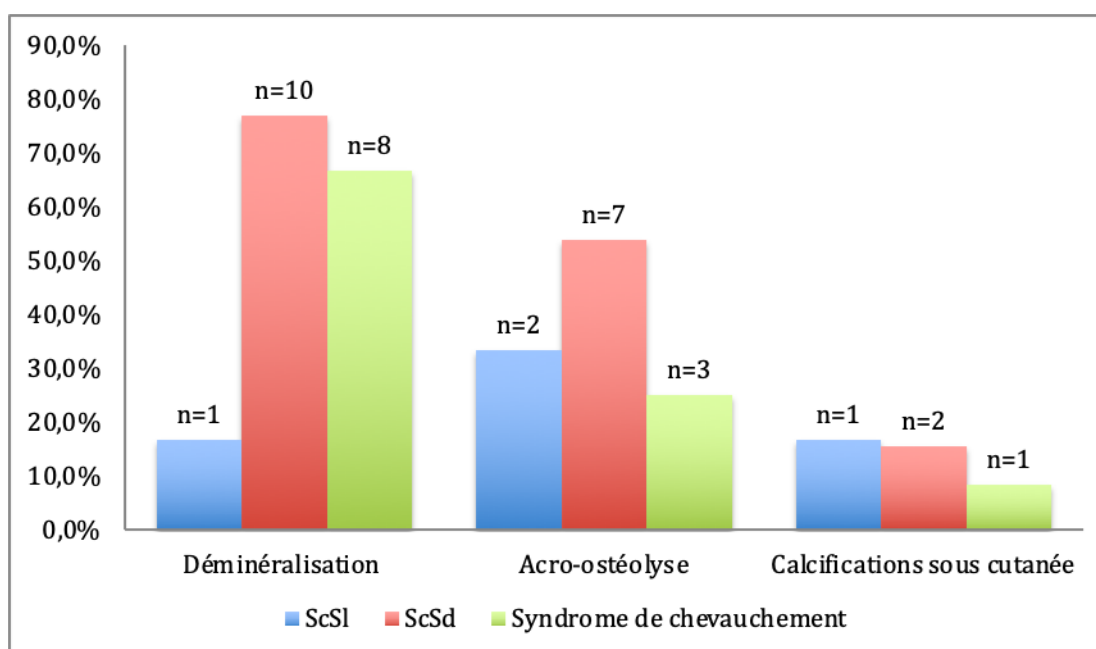
**Figure 6 : Répartition des catégories de manifestations ostéo-articulaires**

**b. Sur le plan paraclinique :**

La radiographie des mains, réalisée chez 31 patients, a révélé des anomalies dans 87,1% des cas (Tableau VI, figure 7).

**Tableau VI : Résultats des radiographies de la main dans notre série**

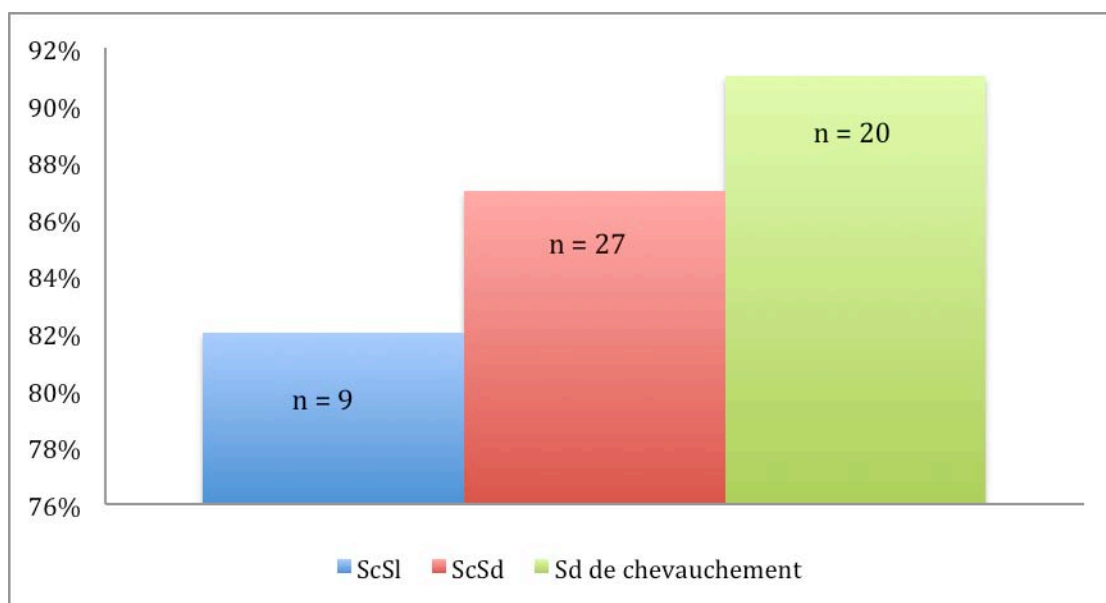
Manifestations radiologiques	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSl n (%)	ScSd n (%)	Syndrome de chevauchement n (%)
Déminéralisation	19	61,3%	1 (5,3%)	10 (52,6%)	8 (42,1%)
Acro-ostéolyse	12	38,7%	2 (16,7%)	7 (58,3%)	3 (25%)
Calcifications sous cutanée	4	12,9%	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)



**Figure 7:** Répartition des anomalies radiologiques de la main selon la forme clinique de la SCS

**c. Répartition selon la forme clinique de la sclérodémie systémique:**

Au total, l'atteinte rhumatologique était présente chez 87,5 % des patients (n=56). La fréquence de l'atteinte articulaire selon la forme clinique de la SCS est rapportée dans la figure 8.



**Figure 8 :** Fréquence de l'atteinte rhumatologique selon la forme clinique de la ScS

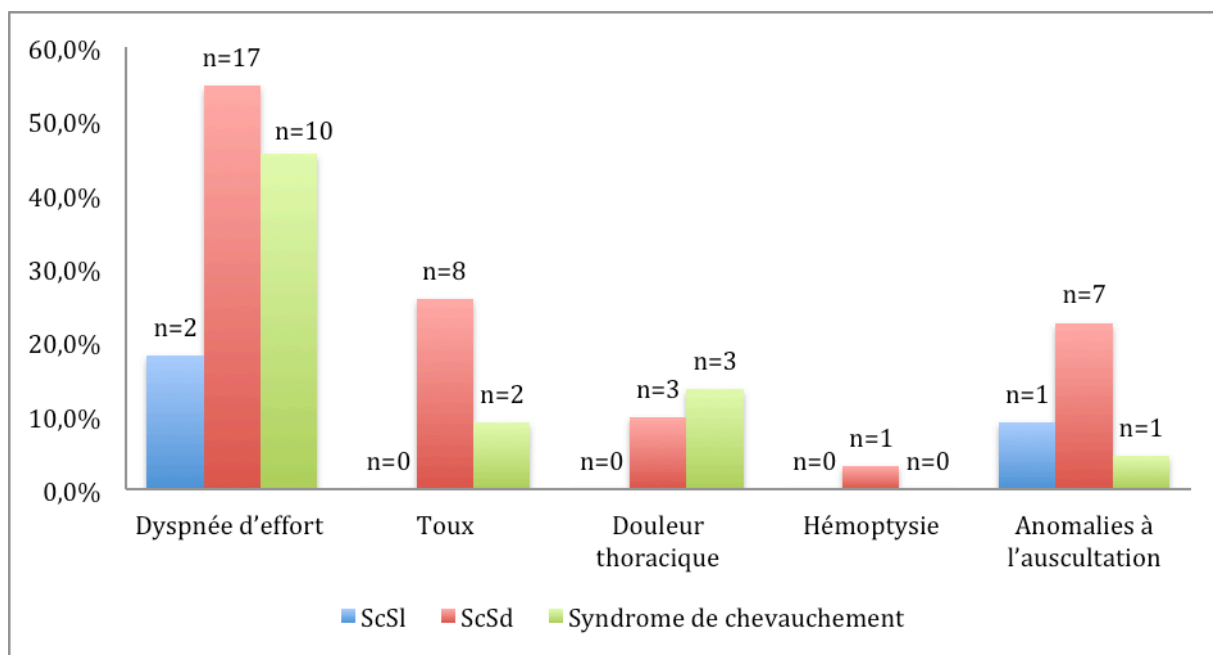
### 3.3. Atteinte respiratoire:

#### a. Sur le plan Clinique:

Les manifestations cliniques respiratoires étaient présentes chez 35 patients, soit 54,7 % des cas (Tableau VII, figure 10).

**Tableau VII : Manifestations respiratoires retrouvées chez les patients de notre série**

Manifestations cliniques	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSl n (%)	ScSd n (%)	Syndrome de chevauchement n (%)
Dyspnée d'effort	29	45,3%	2 (6,9%)	17 (58,6%)	10 (34,5%)
Toux	10	15,6%	0	8 (80%)	2 (20%)
Douleur thoracique	6	9,4%	0	3 (50%)	3 (50%)
Hémoptysie	1	1,6%	0	1 (100%)	0
Anomalies à l'auscultation	9	14,1%	1 (11,1%)	7 (77,8%)	1 (11,1%)



**Figure 10:** Répartition des manifestations respiratoires selon la forme clinique de la ScS

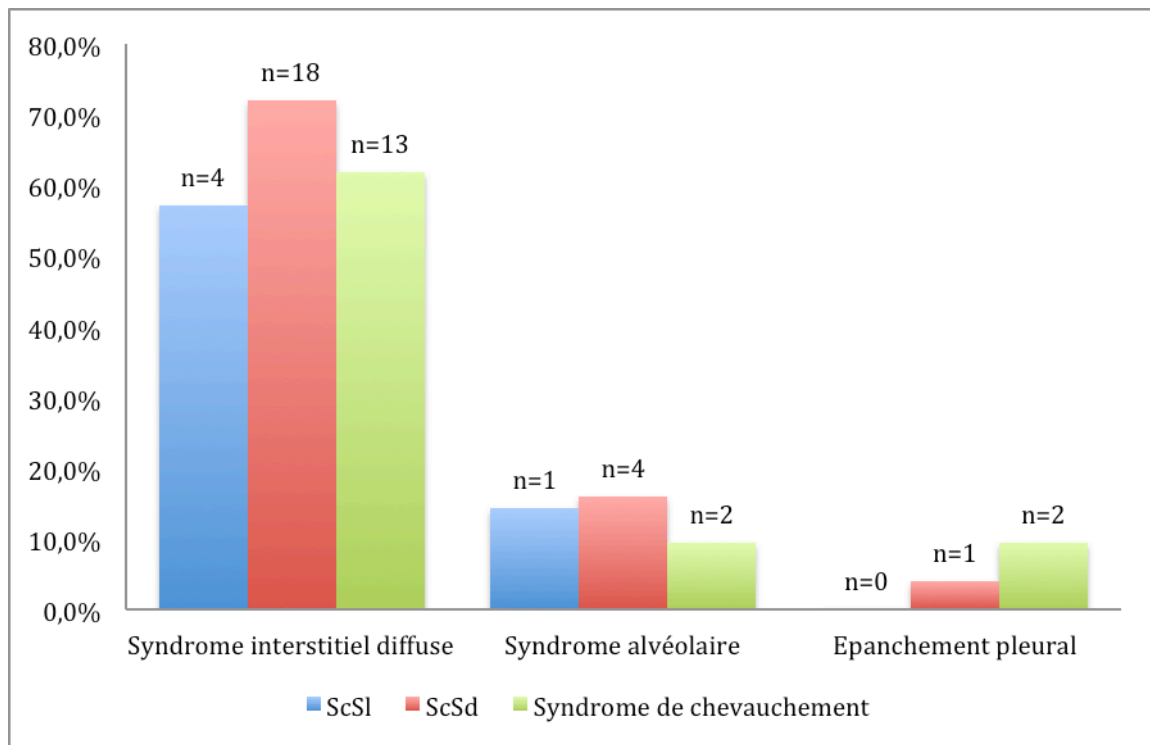
**b. Sur le plan paraclinique :**

*b.1. Radiographie thoracique :*

La radiographie thoracique a été réalisée chez 53 patients, et s'est révélée anormale chez quarante-et-un patients, soit 77,3 % des cas. Le Tableau VIII et la figure 11 résument les différentes anomalies radiologiques constatées.

**Tableau VIII : Anomalies de la radiographie thoracique observées chez les patients de notre série**

Anomalies radiologiques	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Syndrome interstitiel	35	66%	4 (11,4%)	18 (51,4%)	13 (37,2%)
Syndrome alvéolaire	7	13,2%	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)
Epanchement pleural	3	5,7%	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Microcalcifications	0	0%	0	0	0



**Figure 11** : Répartition des principales anomalies de la radiographie thoracique selon la forme clinique de la ScS

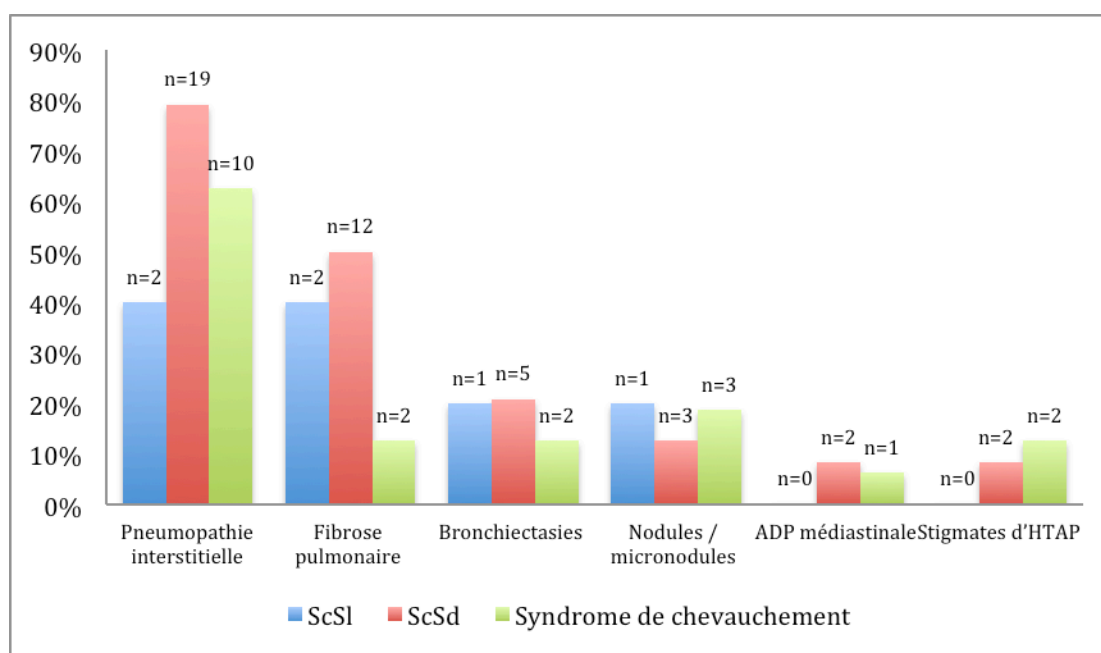
***b.2. Tomodensitométrie thoracique:***

Chez les 45 patients ayant bénéficié de la TDM thoracique, cette dernière s'est révélée anormale chez 39 d'entre eux, soit 82,9 % des cas (Tableau IX, Figure 12).

Les manifestations étaient dominées par la pneumopathie interstitielle, observée chez 31 patients, soit 68,9 % des cas. Un aspect en verre dépoli a été relevé chez 10 patients, soit 22,2%, tandis qu'un aspect en rayon de miel était retrouvé chez 2 patients, soit 4,4% des cas.

**Tableau IX : Anomalies de la TDM thoracique chez les patients de notre série**

Anomalies radiologiques	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Pneumopathie interstitielle	31	68,9%	2 (6,5%)	19 (61,3%)	10 (32,2%)
Fibrose pulmonaire	16	35,6%	2 (12,5%)	12 (75%)	2 (12,5%)
Bronchiectasies	8	17,8%	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2 (25%)
Nodules / micronodules	7	15,6%	1 (14,4%)	3 (42,8%)	3 (42,8%)
ADP médiastinale	3	6,7%	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Stigmates d'HTAP	4	8,9%	0	2 (50%)	2 (50%)



**Figure 12:** Répartition des anomalies de la TDM thoracique selon la forme clinique de SCS

***b.3. Explorations fonctionnelles respiratoires:***

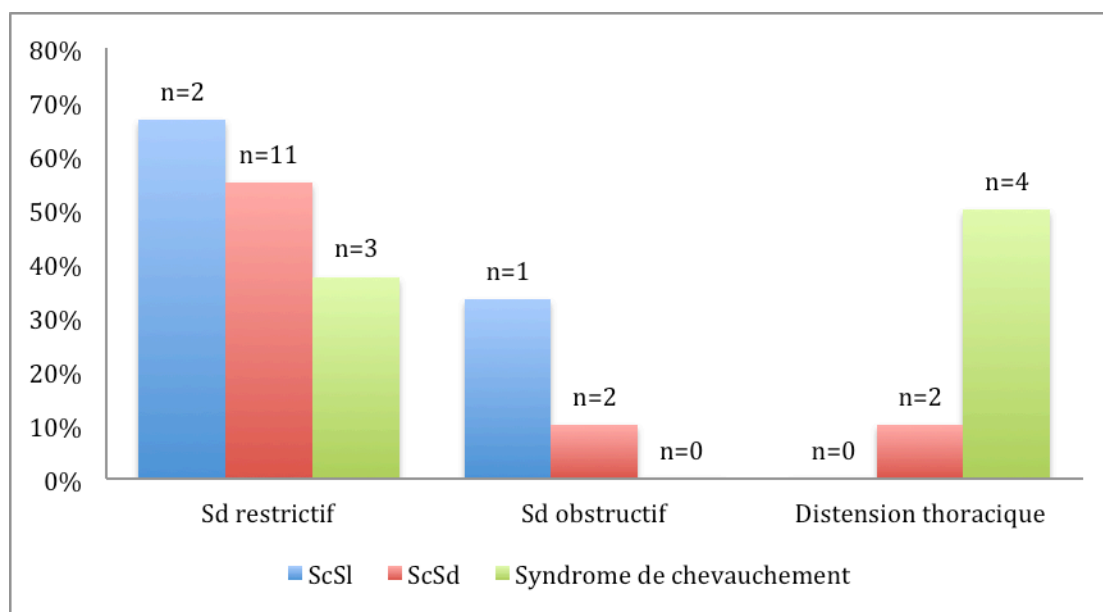
Réalisées chez 31 patients, les explorations fonctionnelles respiratoires se sont révélées anormales chez 24 patients, soit 77,4% des cas (Tableau X, Figure 13).

Le syndrome restrictif représentait l'anomalie principale, observée chez 16 patients (51.6 %). La CPT moyenne était de 65 %, variant entre 77% et 23 %.

La mesure de la DLCO n'a pas été relevée chez les patients de notre série.

**Tableau X : Résultats des EFR chez les patients de notre série**

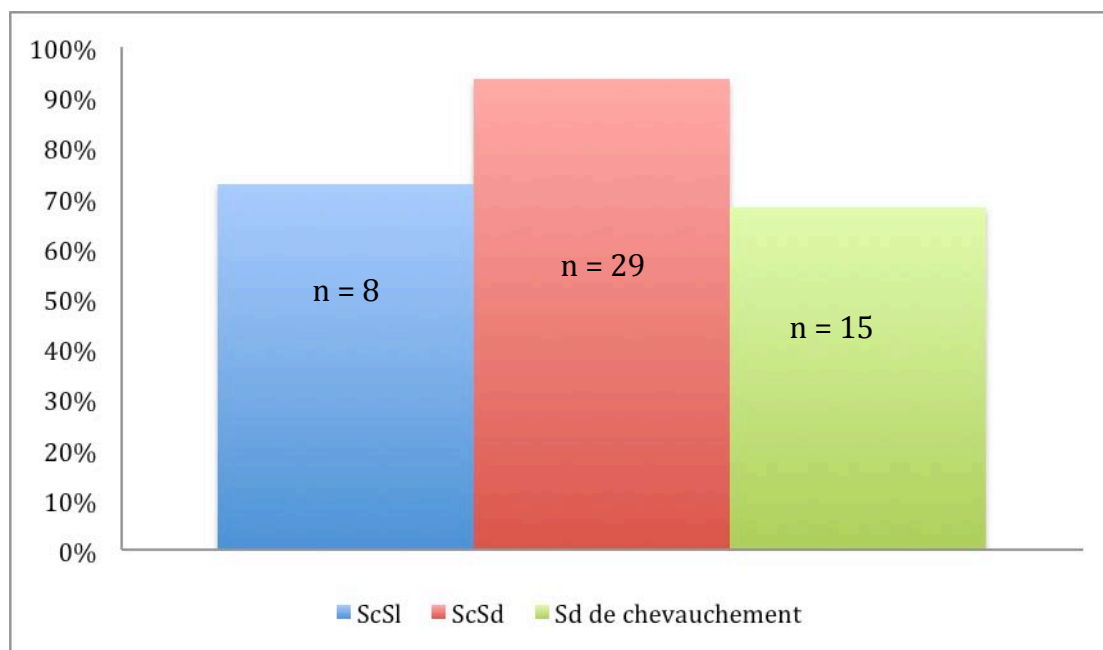
Anomalies	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Sd restrictif	16	51,6%	2 (12,5%)	11 (68,7%)	3 (18,8%)
Sd obstructif	Réversible	1	0	1 (100%)	0
	Non réversible	2	1 (50%)	1 (50%)	0
Distension thoracique	6	19,4%	0	2 (33,3%)	4 (66,7%)



**Figure 13: Répartition des résultats des EFR selon la forme clinique de la ScS**

**c. Fréquence de l'atteinte respiratoire selon la forme clinique de la ScS:**

L'atteinte respiratoire était retrouvée chez 81,3 % de nos patients (n=52). La fréquence des atteintes respiratoires selon la forme clinique de la sclérodémie est présentée dans la figure 14.



**Figure 14:** Fréquence de l'atteinte respiratoire selon la forme clinique de la SCS

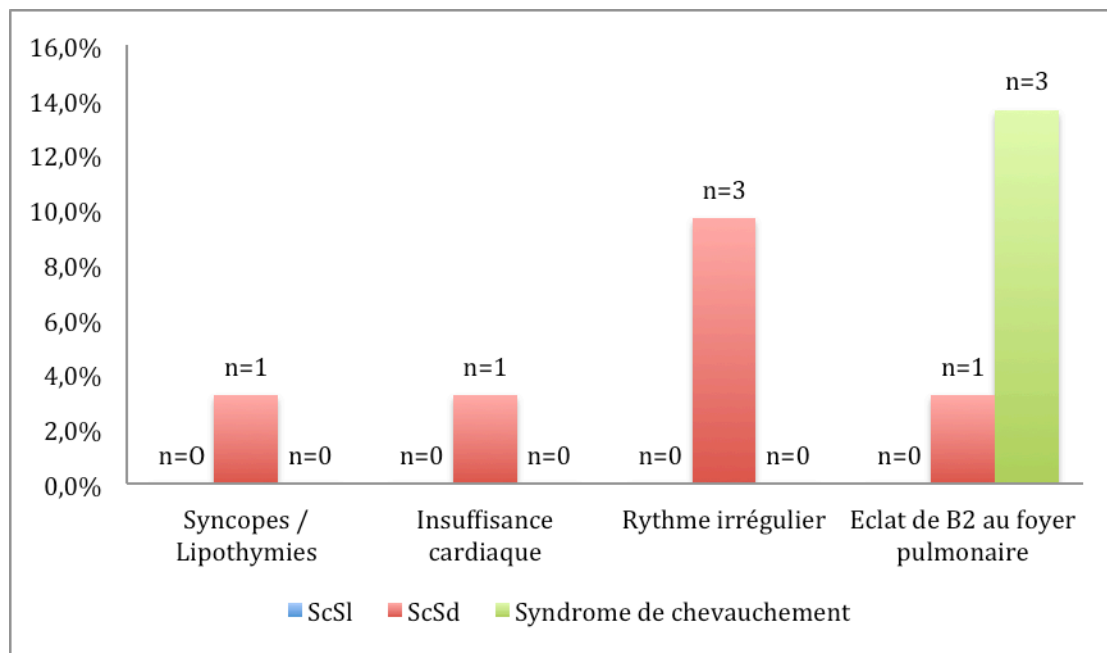
### 3.4. Atteinte cardiaque :

#### a. Sur le plan clinique:

Les manifestations cliniques de l'atteinte cardiaque (en dehors de la dyspnée d'effort) étaient retrouvées chez 8 patients, soit 12.5% des cas (tableau XI, figure 15).

**Tableau XI : Manifestations cardiaques retrouvées chez les patients de notre série**

Manifestations cliniques	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Syncopes / Lipothymies	1	1,6%	0	1 (100%)	0
Insuffisance cardiaque	1	1,6%	0	1 (100%)	0
Rythme irrégulier	3	4,7%	0	3 (100%)	0
Eclat de B2 au foyer pulmonaire	4	6,3%	0	1 (25%)	3 (75%)



**Figure 15:** Répartition des manifestations cardiaques selon la forme clinique de la ScS

**b. Sur le plan paraclinique:**

**b.1. L'électrocardiogramme (ECG):**

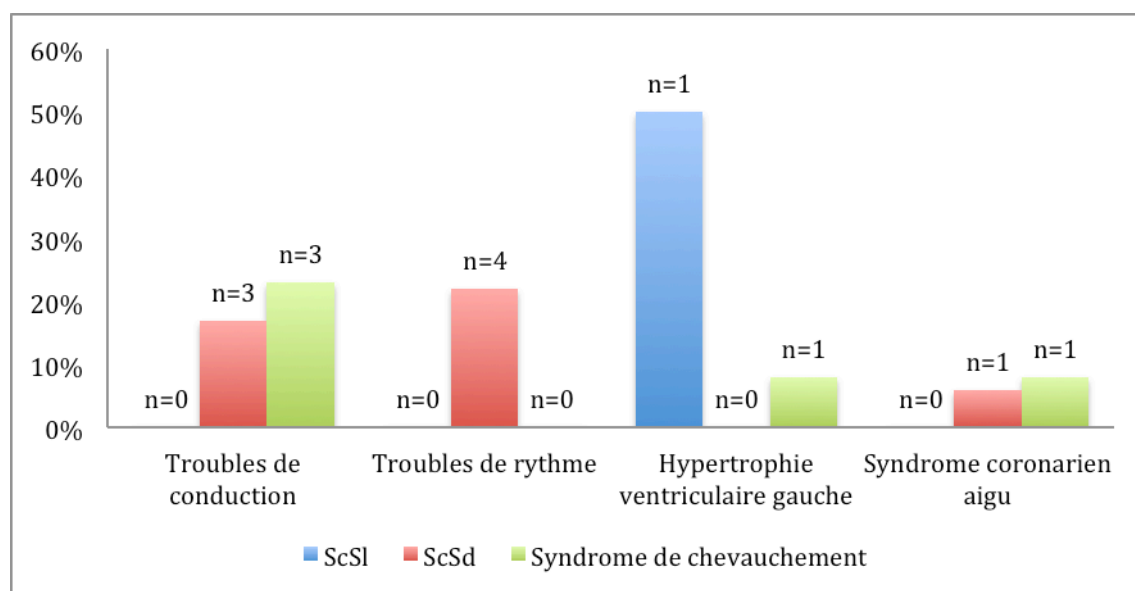
L'ECG, réalisé chez 33 patients, a révélé des anomalies dans 42.4% des cas (n=14) (Tableau XII, figure 16).

Les troubles de conduction étaient notés chez 6 patients (18.2 %). Ces troubles étaient à type de bloc de branche (droit ou gauche), observés chez 4 patients et de bloc auriculo-ventriculaire chez 2 patients.

Les troubles de rythme étaient notés chez 4 patients (12.1 %), à type d'extrasystole ventriculaire (2 cas), d'arythmie cardiaque à fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire (1 cas chacun).

**Tableau XII : Anomalies électrocardiographiques chez les patients de notre série**

Anomalies	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Troubles de conduction	6	18,2%	0	3 (50%)	3 (50%)
Troubles de rythme	4	12,1%	0	4 (100%)	0
Hypertrophie ventriculaire gauche	2	6,1%	1 (50%)	0	1 (50%)
Syndrome coronarien aigu	2	6,1%	0	1 (50%)	1 (50%)



**Figure 16:** Répartition des anomalies électrocardiographiques selon la forme clinique de la ScS

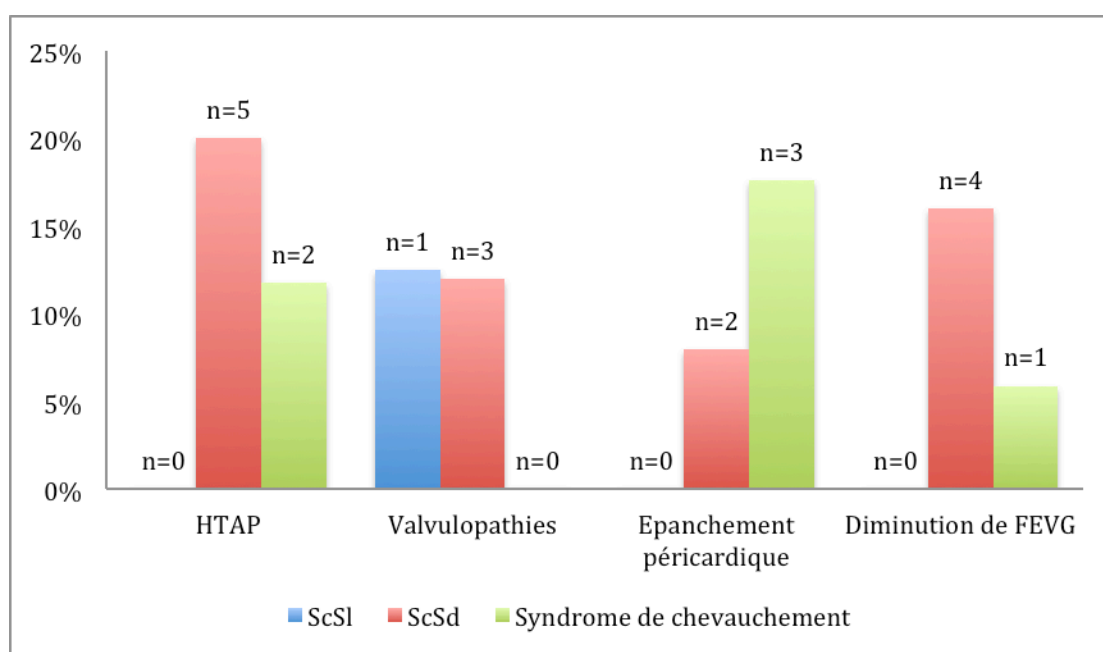
***b.2. L'échocardiographie :***

L'échocardiographie a été réalisée chez 50 patients, montrant des anomalies chez 13 d'entre eux, soit 26% des cas (Tableau XIII, Figure 17).

L'HTAP était l'anomalie la plus fréquente, mise en évidence chez 7 patients (14%), et compliquée d'un cœur pulmonaire chronique dans 2 cas (28,6 %). Des valvulopathies ont été mises en évidence chez 4 patients, à type d'insuffisance tricuspide minime (2 cas), d'insuffisance mitrale (1 cas) et de rétrécissement aortique modéré (1 cas).

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

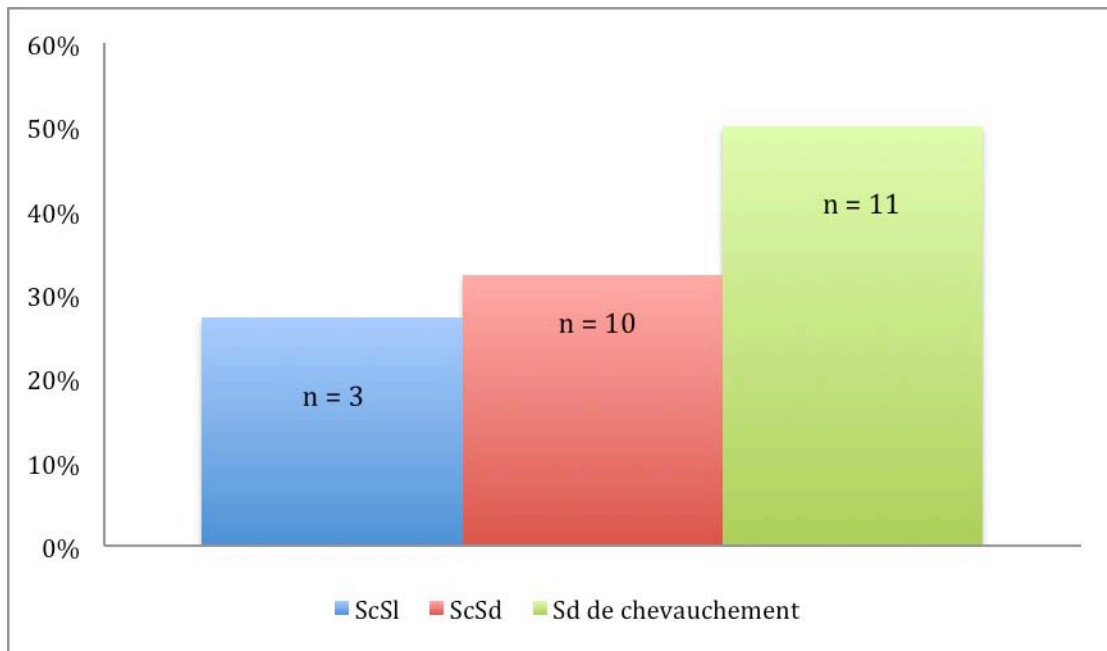
Anomalies	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
HTAP	7	14%	0	5 (71,4%)	2 (28,6%)
Valvulopathies	4	8%	1 (25%)	3 (75%)	0
Epanchement péricardique	5	10%	0	2 (40%)	3 (60%)
Diminution de FEVG	5	10%	0	4 (80%)	1 (20%)



**Figure 17: Répartition des anomalies écho-cardiographiques selon la forme clinique de la ScS**

**c. Fréquence de l'atteinte cardiaque selon la forme clinique de la ScS:**

L'atteinte cardiaque était retrouvée chez 24 patients, soit 37,5% des cas. Sa fréquence selon la forme clinique de la sclérodémie est rapportée dans la figure 18.



**Figure 18:** Fréquence de l'atteinte cardiaque selon la forme clinique de la SCS

### 3.5. Atteinte digestive:

#### a. Sur le plan clinique:

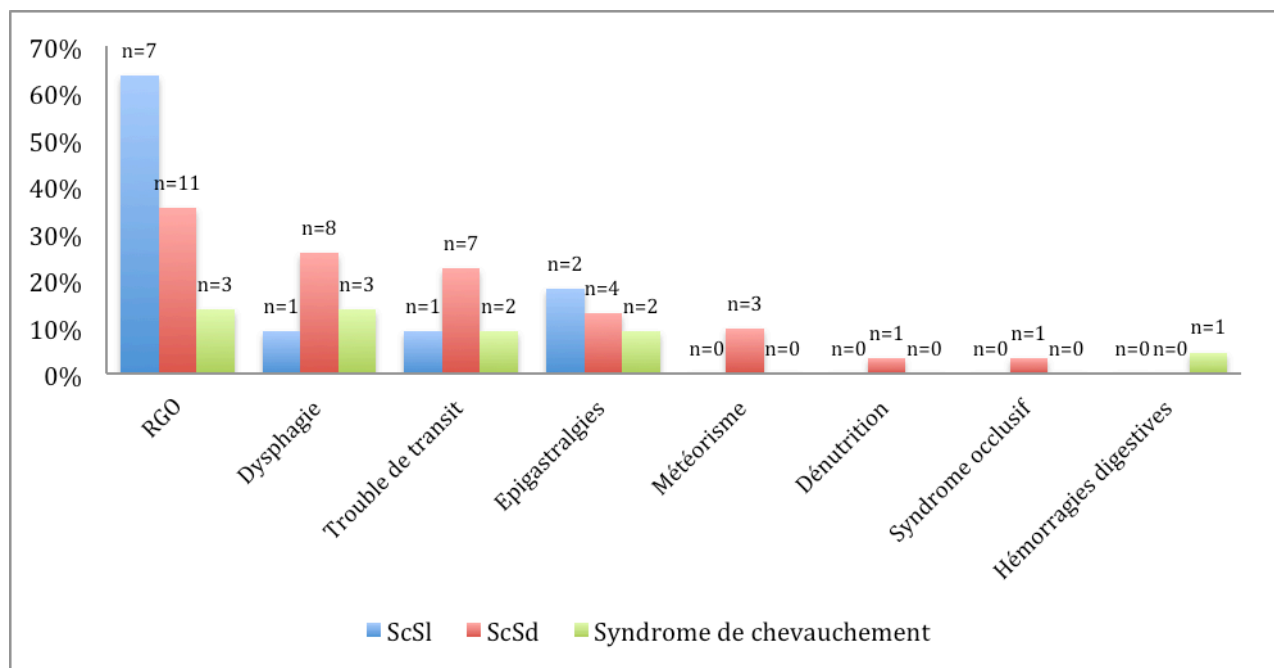
Les signes digestifs étaient présents chez 35 patients, soit 54.7 % des cas (Tableau XIV, Figure 19).

Les manifestations cliniques étaient dominées par le RGO, retrouvé chez 21 patients (32.8 %), suivi de la dysphagie, présente chez 12 patients (18,8 %), intéressant principalement les aliments solides.

Les troubles de transit étaient notés chez 10 patients (15,6%) à type de constipation chez cinq patients (50 %), de diarrhée chez 3 patients (30%) et d'alternance diarrhée/constipation chez deux patients (20 %).

**Tableau XIV : Manifestations digestives retrouvées chez les patients de notre série**

Manifestations cliniques	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
RGO	21	32,8%	7 (33,3%)	11 (52,4%)	3 (14,3%)
Dysphagie	12	18,8%	1 (8,3%)	8 (66,7%)	3 (25%)
Trouble de transit	10	15,6%	1 (10%)	7 (70%)	2 (20%)
Epigastralgies	8	12,5%	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)
Météorisme	3	4,7%	0	3 (100%)	0
Dénutrition	1	1,7%	0	1 (100%)	0
Syndrome occlusif	1	1,7%	0	1 (100%)	0
Hémorragies digestives	1	1,7%	0	0	1 (100%)



**Figure 19: Répartition des manifestations digestives selon la forme clinique de la ScS**

**b. Sur le plan paraclinique :**

*b.1. La fibroscopie œsogastroduodénale :*

La FOGD a été réalisée chez 20 patients, et fut anormale chez 17 patients (85%).

L'atteinte gastrique a été notée chez 13 patients, soit 65% des cas.

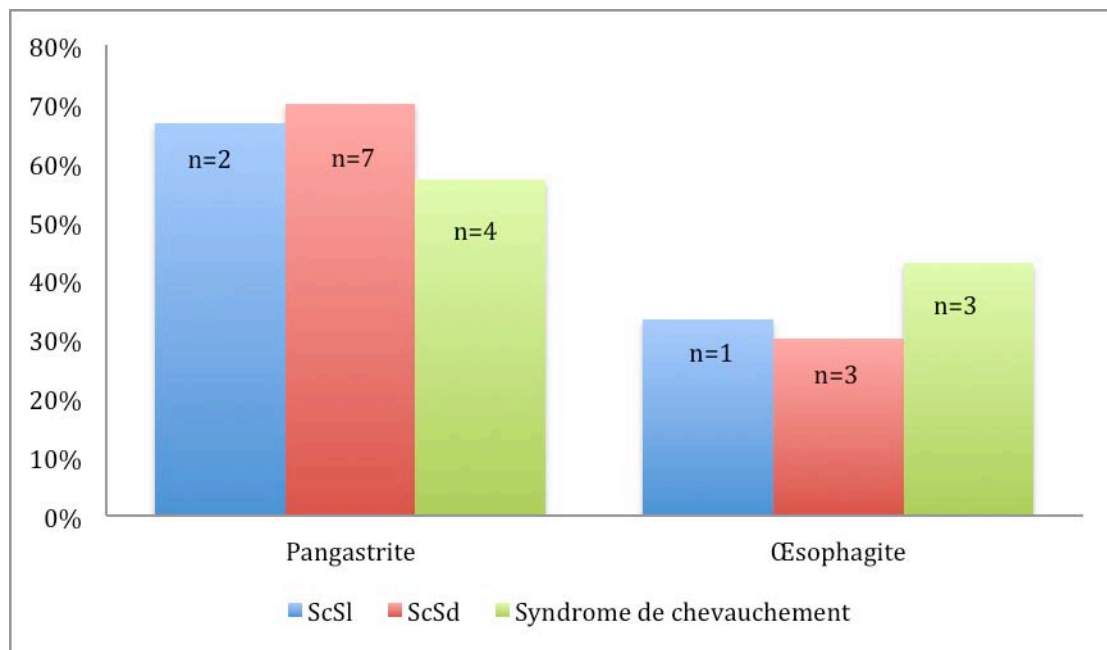
- Une pangastrite chronique était présente chez 11 patients, associée à une infection à HP dans 7 cas, et compliquée d'une métaplasie intestinale dans 2 cas.
- un seul cas de pangastrite pétéchiale a été rapporté.

Une œsophagite a été retrouvée chez 7 patients (35 %), associée à une gastrite dans 3 cas et compliquée d'ulcération et d'œsophage de Barret dans 1 et 2 cas respectivement. Cependant, aucune sténose œsophagienne n'a été rapportée dans notre série.

La répartition de ces atteintes selon la forme clinique de la ScS est rapportée dans le tableau XV et figure 20.

**Tableau XV : Données de la FOGD chez les patients de notre série**

Anomalies	Nombre Total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Pangastrite	13	65%	2 (15,4%)	7 (53,8%)	4 (30,8%)
Œsophagite	7	35 %	1 (14,4%)	3 (42,8%)	3 (42,8%)



**Figure 20:** Répartition des anomalies à la FOGD selon la forme clinique de la ScS

***b.2. La tomodensitométrie thoraco-abdominale :***

La TDM thoraco-abdominale a révélé une dilatation de l'oesophage chez 7 patients, soit 15.6 % des patients ayant bénéficié du bilan, et une hépatomégalie chez 1 patient (2,2%).

***b.3. La manométrie œsophagienne:***

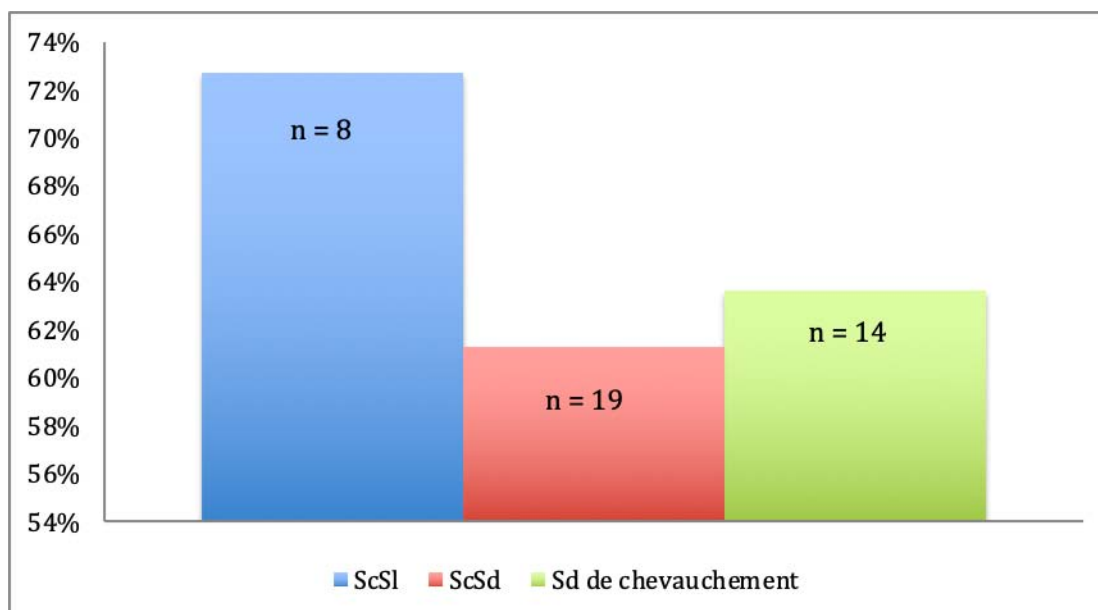
Dans notre série, un seul patient a bénéficié de la manométrie œsophagienne, mettant en évidence un apéristaltisme avec hypotonie du sphincter inférieur de l'oesophage.

***b.4. Ponction biopsie hépatique transpariétale échoguidée :***

La PBH a été réalisée chez un de nos patients (ScSl) et a révélé une cholangite biliaire primitive stade II.

***c. Fréquence de l'atteinte digestive selon la forme clinique de ScS:***

Au total, l'atteinte digestive était retrouvée chez 64.1 % des patients (n=41). La fréquence de l'atteinte digestive selon la forme clinique est illustrée par la figure 21.



**Figure 21:** Répartition des atteintes digestives selon la forme clinique de la ScS

### 3.6. Atteinte rénale :

Un bilan rénal a été réalisé chez la quasi-totalité des patients soit 98,4% (n= 63), objectivant 4 cas d'atteinte rénale soit 6,3% des cas (Tableau XVI).

**Tableau XVI: Atteintes rénales retrouvées dans notre série**

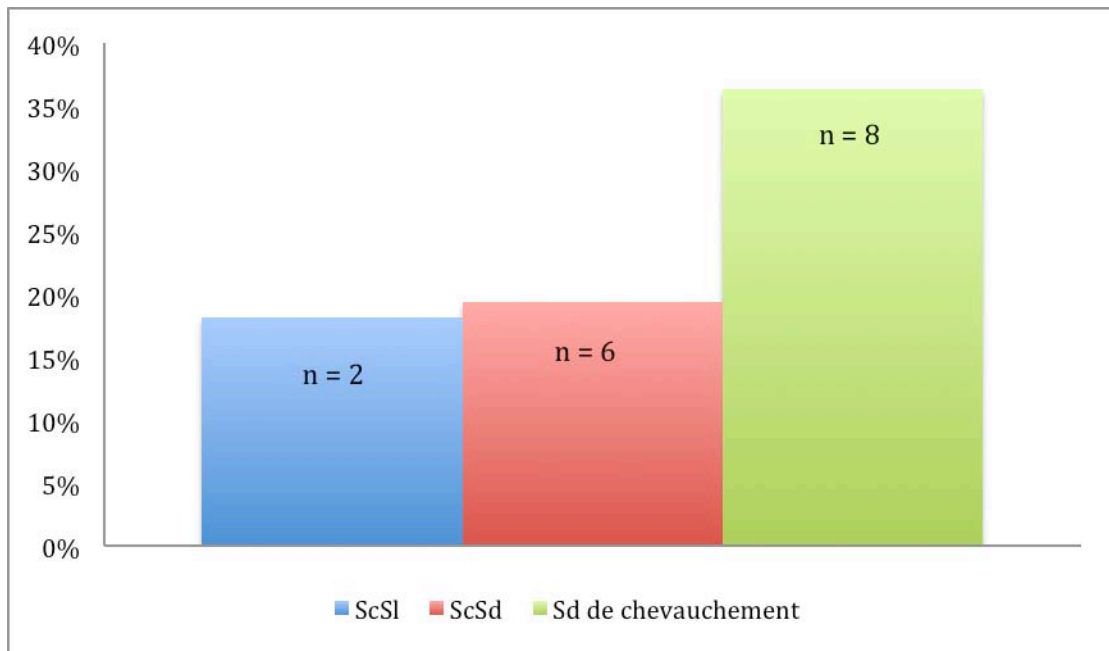
Atteinte rénale	Nombre de patients	Forme clinique de ScS
Crise rénale sclérodermique hypertensive	1	ScSd
Syndrome néphrotique impur	1	Sd de chevauchement
Protéinurie isolée	1	ScSd
Insuffisance rénale	1	ScSd

### 3.7. Atteinte musculaire :

L'atteinte musculaire était retrouvée chez 16 patients, soit 25 % des cas, dominée par les myalgies, présentes chez 13 patients, (20.3 %),

L'examen clinique a mis en évidence un syndrome myogène dans 8 cas (12,5%).

Le dosage de la CPK réalisé chez 27 patients, s'est révélé anormale dans 7 cas (26 %) avec des valeurs allant de 2 à 5 fois la normale. La fréquence de l'atteinte musculaire selon la forme clinique de la ScS est rapportée dans la Figure 22.



**Figure 22:** Atteinte musculaire selon la forme clinique de la ScS

### 3.8. Atteinte neuropsychiatrique :

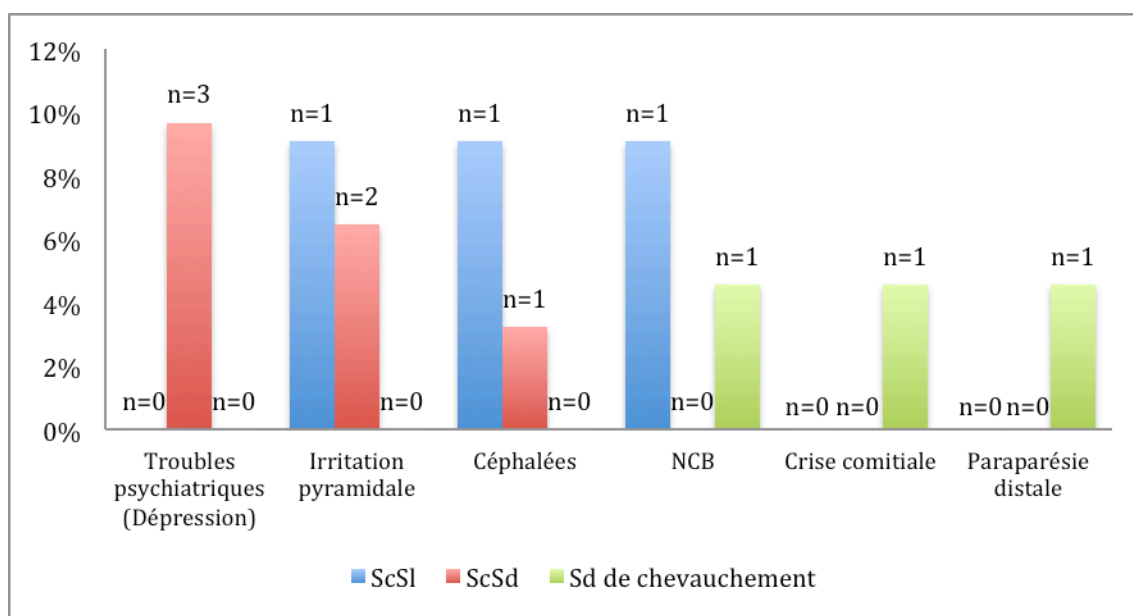
Les manifestations neurologiques cliniques étaient observées chez 16 patients, soit 25 % des cas (Tableau XVII, Figure 23).

L'EMG, réalisé chez 8 patients, s'est révélé anormal dans 7 cas, mettant en évidence :

- Une neuropathie axonale sensitivomotrice chez 6 patients (soit 75% % des patients ayant bénéficié du bilan)
- Un syndrome myogène chez 1 patient (12,5%).

**Tableau XVII : Manifestations neuropsychiatriques retrouvées chez les patients de notre série**

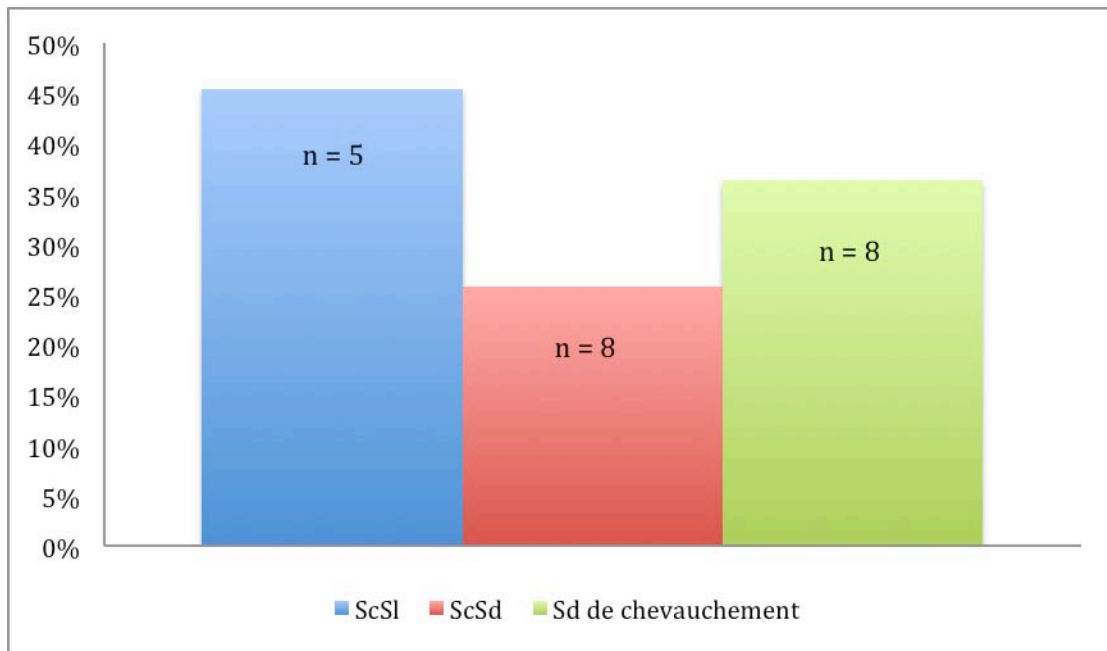
Manifestations cliniques	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Troubles psychiatriques (Dépression)	3	4,7%	0	3 (100%)	0
Irritation pyramidale	3	4,7%	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0
Céphalées	2	3,1%	1 (50%)	1 (50%)	0
Néuralgies cervico-brachiales	2	3,1%	1 (50%)	0	1 (50%)
Crise comitiale	1	1,6%	0	0	1 (100%)
Paraparésie distale	1	1,6%	0	0	1 (100%)



**Figure 23:** Répartition des manifestations neuropsychiatriques selon la forme clinique de la ScS

Au total, l'atteinte neuropsychiatrique était présente dans 32.8 % des cas (n=21).

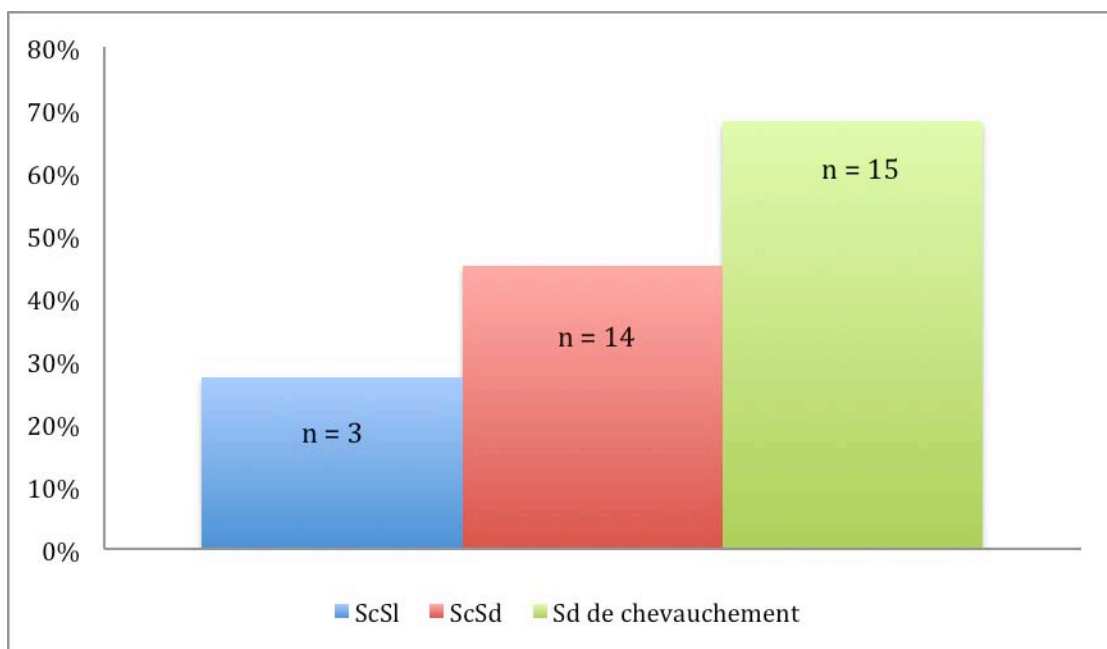
La Figure 24 rapporte la fréquence de l'atteinte neuropsychiatrique selon la forme clinique de sclérodémie.



**Figure 24:** Fréquence de l'atteinte neuropsychiatrique selon la forme clinique de la SCS

### 3.9. Syndrome sec :

Une xérostomie et/ou xérophtalmie a été notée chez 32 patients, soit 50% des cas (Figure 25).



**Figure 25:** Fréquence du Syndrome Sec selon la forme clinique de la SCS

### III. Données biologiques:

#### 1. L'hémogramme:

Sur 64 patients inclus dans notre étude, 51,6% (n=33) ont présenté des anomalies à l'hémogramme (Tableau XVIII, Figure 26).

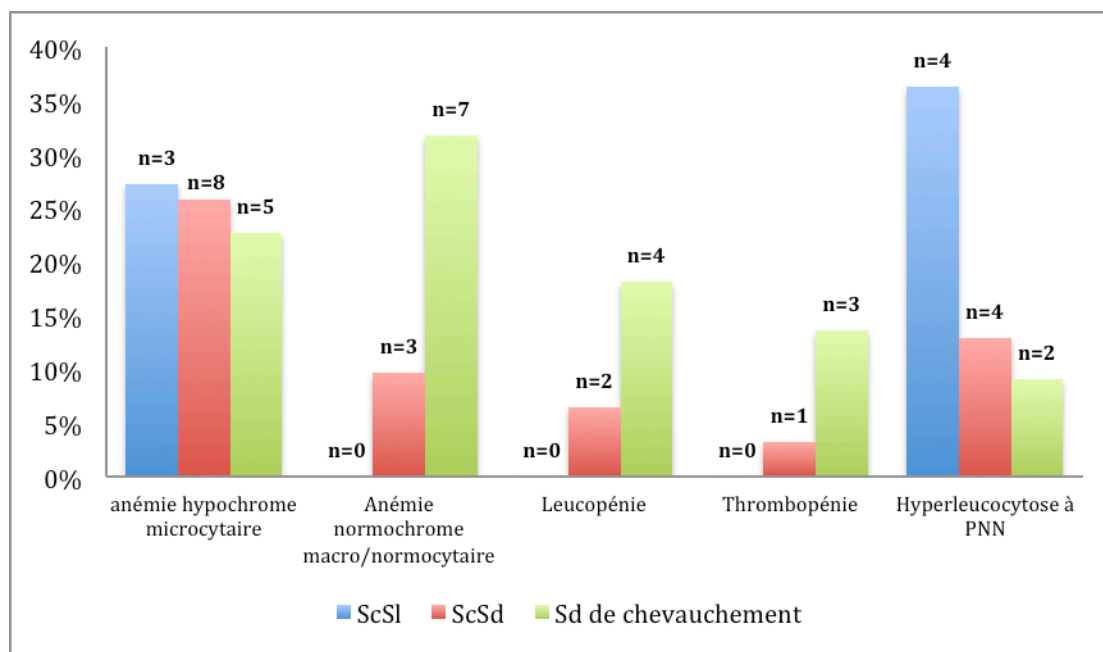
Parmi ces derniers, 21 (63,6%) ont montré un seul type d'anomalie et 12 (36,4%) des anomalies multiples.

Les anémies étaient les plus fréquentes 40,6% des cas (n=26), suivi par les hyperleucocytoses à polynucléaires neutrophiles (15,6%), puis les leucopénies (9,4%), dont 5 cas de lymphopénie et 1 cas de neutropénie.

Pour les anomalies multiples, les bicytopénies étaient les plus observées (n=7). Cependant aucun cas de pancytopénie n'a été rapporté.

**Tableau XVIII : Anomalies de l'hémogramme observées chez les patients de notre série**

Anomalies		Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
				ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Anémie	hypochrome microcytaire	16	25%	3 (18,7%)	8 (50%)	5 (31,3%)
	normochrome macro / normocytaire	10	15,6%	0	3 (30%)	7 (70%)
Leucopénie		6	9,4%	0	2 (33,3%)	4 (66,7%)
Thrombopénie		4	6,3%	0	1 (25%)	3 (75%)
Hyperleucocytose (à PNN)		10	15,6%	4 (40%)	4 (40%)	2 (20%)



**Figure 26 :** Répartition des anomalies de l'hémogramme selon la forme clinique de la SCS

## 2. Bilan inflammatoire:

La vitesse de sédimentation a été réalisée chez 58 patients, et était élevée chez 39 d'entre eux (67.2 % des cas) avec une valeur moyenne de 67 mm à la première heure.

Une élévation de la CRP a été notée chez 16 patients (26,7 %) parmi les 60 patients ayant bénéficié du dosage, avec une valeur moyenne de 34.8 mg/l.

La répartition de ces résultats selon la forme clinique est résumée dans le tableau XIX.

**Tableau XIX :** Résultat du bilan inflammatoire (VS, CRP) chez les patients de notre série

Anomalies	Classification		
	ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Elevation de la VS	n = 5 (55,6%)	n = 19 (70,4%)	n = 15 (68,2%)
Elevation de la CRP	n = 1 (11,1%)	n = 6 (20%)	n = 9 (42,9%)

### **3. Autres bilans biologiques**

#### **3.1. Bilan hépatique:**

Réalisé chez 60 patients, le bilan hépatique était perturbé dans 8 cas (13.3 %) mettant en évidence :

- Une cytolysse hépatique isolée chez 5 patients;
- Une cytolysse hépatique, associée à un syndrome de cholestase biologique chez 2 patients;
- Une cholestase isolée chez 1 patient.

#### **3.2. Bilan phosphocalcique:**

Le bilan phosphocalcique a été réalisé chez 45 patients, mettant en évidence 4 cas d'hypocalcémie (8.9 %).

#### **3.3. Bilan thyroïdien:**

Le bilan thyroïdien a été demandé chez 30 patients, révélant 4 cas d'hypothyroïdie d'origine périphérique (13,3%).

## **IV. Les données immunologiques :**

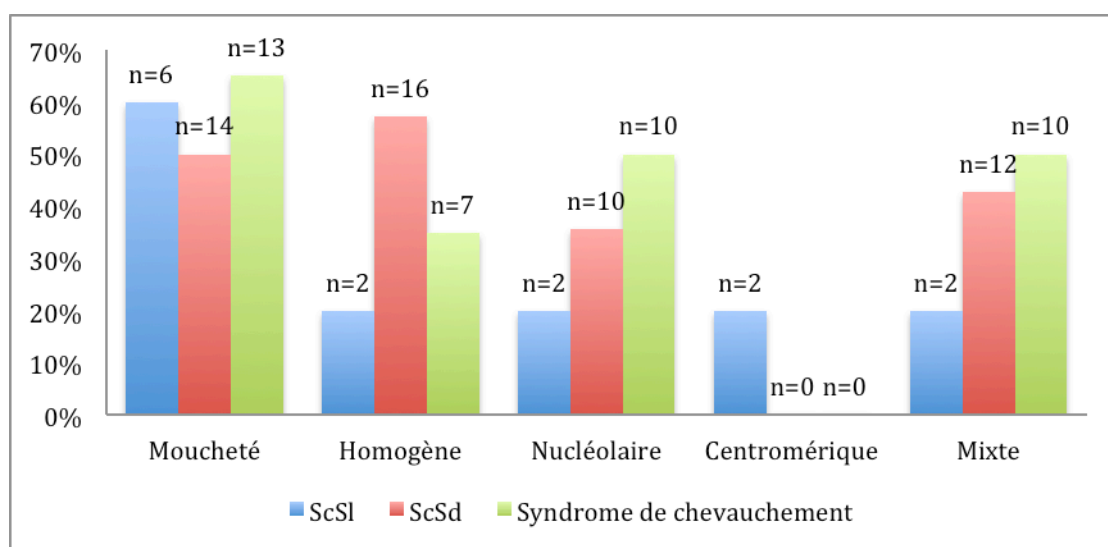
### **1. Les résultats des auto-anticorps :**

#### **1.1. Anticorps antinucléaires :**

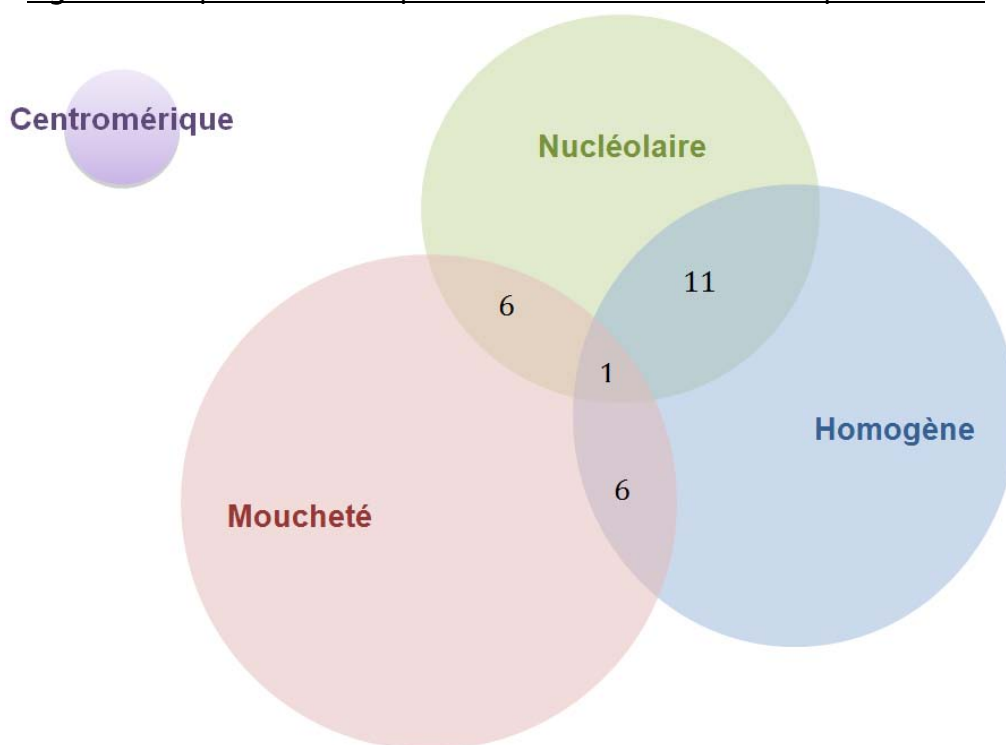
La recherche des AAN par immunofluorescence indirecte (IFI), effectuée chez tous nos patients, s'est révélée positive chez 58 d'entre eux, soit 90.6 % des cas. Les différents aspects d'AAN observés ainsi que leur répartition chez les patients de notre série sont rapportés dans le tableau XX et figures (27,28).

**Tableau XX : Description des aspects d'anticorps antinucléaires retrouvés chez les patients de notre série**

Aspect des AAN à l'IFI	Nombre Total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Moucheté	33	56,9%	6 (18,2%)	14 (42,4%)	13 (39,4%)
Homogène	25	43,1%	2 (8%)	16 (64%)	7 (28%)
Nucléolaire	22	37,9%	2 (9%)	10 (45,5%)	10 (45,5%)
Centromérique	2	3,4%	2 (100%)	0	0
Mixte	24	41,4%	2 (8,3%)	12 (50%)	10 (41,7%)
=>Homogène-nucléolaire	11	19%	1 (9,1%)	7 (63,6%)	3 (27,3%)
=>Homogène-moucheté	6	10,3%	0	3 (50%)	3 (50%)
=>Moucheté-nucléolaire	6	10,3%	1 (16,7%)	1 (16,7%)	4 (66,6%)
=>Homogène-moucheté - nucléolaire	1	1,8%	0	1 (100%)	0



**Figure 27:** Répartition des aspects d'AAN selon la forme clinique de la ScS

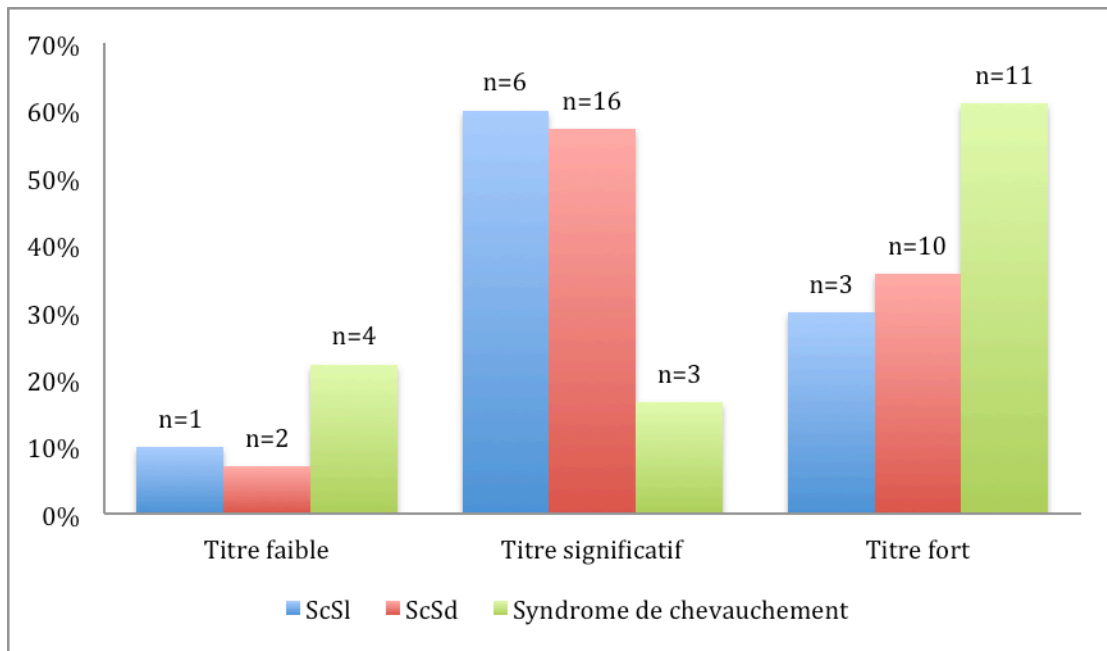


**Figure 28 :** Chevauchement des aspects d'AAN retrouvés chez les patients de notre série

Le titre des AAN a été déterminé chez 56 patients, variant entre 1/160 et 1/1280 (Tableau XXII, Figure 29).

**Tableau XXII: Titre des anticorps antinucléaires retrouvés chez les patients de notre série**

Titre d'AAN	Nombre total	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI n(%)	ScSd n(%)	Syndrome de chevauchement n(%)
Titre faible ( $1/80 \leq T \leq 1/160$ )	7	12,5%	1 (14,3%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)
Titre significatif ( $1/320 \leq T \leq 1/640$ )	25	44,6%	6 (24%)	16 (64%)	3 (12%)
Titre fort ( $T > 640$ )	24	42,9%	3 (12,5%)	10 (41,7%)	11 (45,8%)



**Figure 29 : Répartition du titre des AAN selon la forme clinique de la ScS**

### **1.2. Anticorps anti-antigènes solubles (anti-ENA):**

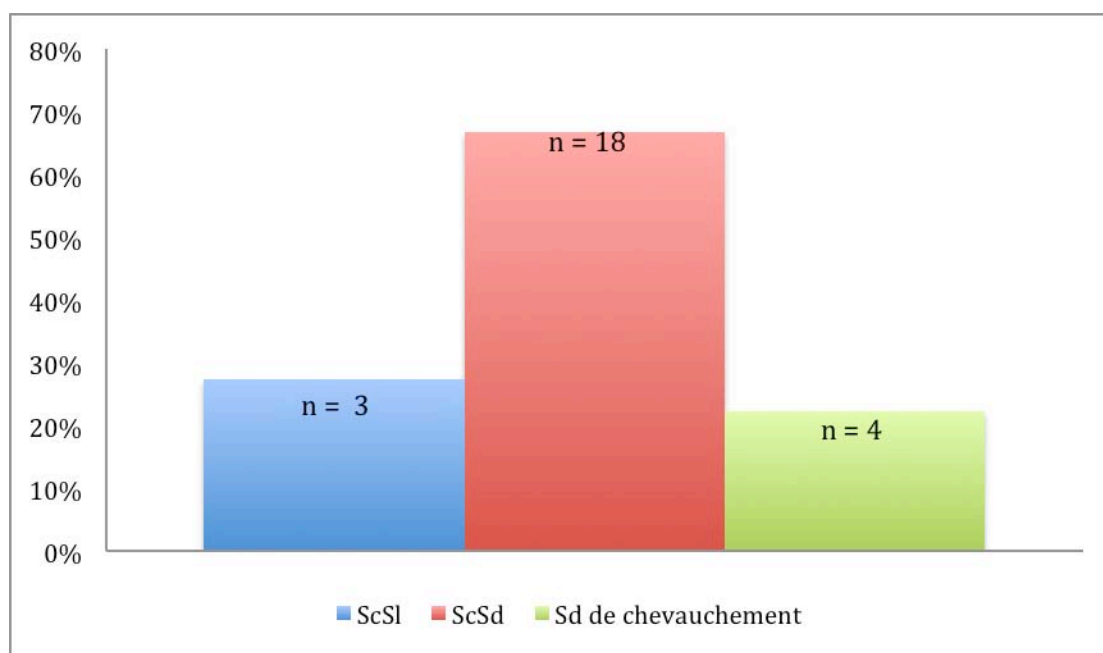
Réalisés chez 56 patients, les anticorps anti-topoisomérase I ou anti-Scl 70 étaient positifs chez 25 patients soit 44,6% des cas, et se répartissaient comme suit:

- Dix-huit patients avaient la forme diffuse de la ScS;
- Trois patients avaient la forme limitée de la maladie;
- Quatre patients avaient un syndrome de chevauchement.

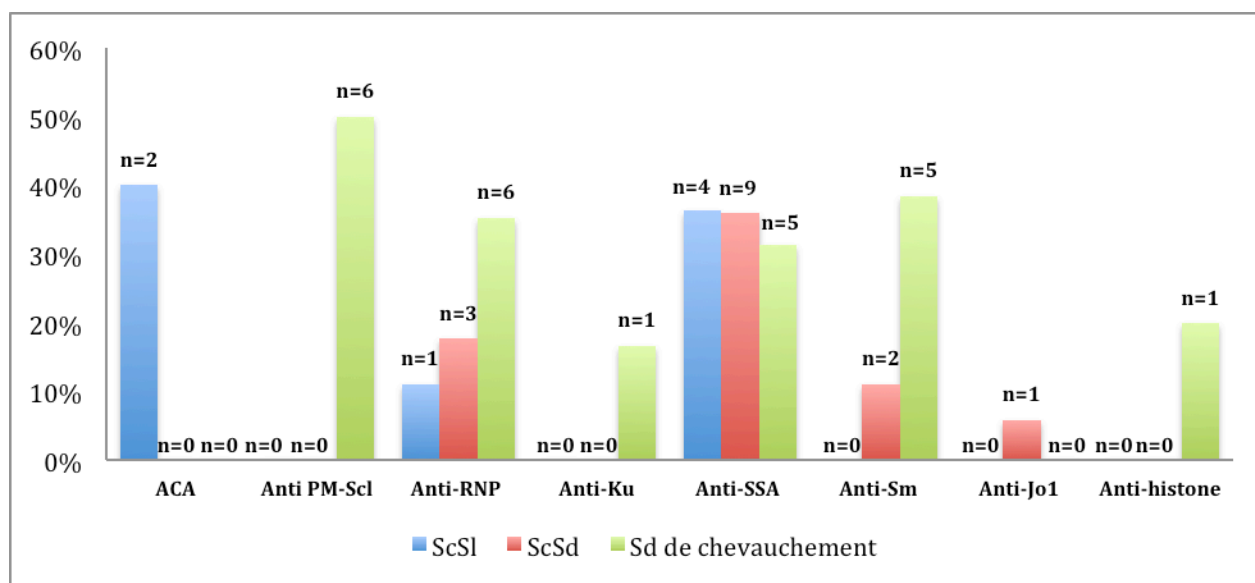
Le Tableau XXIII et les Figures 30 et 31 rapportent la fréquence des anticorps anti-antigènes solubles retrouvés chez nos patients ainsi que leur répartition selon la forme clinique de la maladie.

**Tableau XXIII: Anticorps anti-antigènes solubles retrouvés chez les patients de notre série**

Bilan	Nombre de tests	Résultats positifs	Pourcentage (%)	Classification		
				ScSl	ScSd	Sd de chevauchement
<b>Anti-topo isomérase I</b>	<b>56</b>	<b>25</b>	<b>44,6%</b>	<b>3</b>	<b>18</b>	<b>4</b>
Anti-SSA	52	18	34,6%	4	9	5
Anti-PM/Scl	21	6	28,6%	0	0	6
Anti-RNP	43	10	23,3%	1	3	6
Anti-Sm	38	7	18,4%	0	2	5
Anti-centromères	23	2	8,7%	2	0	0
Anti-histone	13	1	7,7%	0	0	1
Anti-Ku	15	1	6,7%	0	0	1
Anti-Jo1	39	1	2,6%	0	1	0
Anti-SSB	46	0	0%	0	0	0



**Figure 30 : Fréquence des anticorps anti-Scl70 selon la forme clinique de la SCS**



**Figure 31:** Fréquence des anticorps anti-ENA selon la forme clinique de la ScS

### **1.3. Les anticorps anti-DNA natifs :**

Les anticorps anti-DNA natifs étaient positifs chez 8 patients sur 47, soit 17% des cas, ils étaient associés:

- A la forme limitée dans 2 cas (22,2%).
- A la forme diffuse dans 2 cas (8,7%).
- Au syndrome de chevauchement dans 4 cas (26,7%).

### **1.4. Autres auto-anticorps :**

Le nombre et la fréquence des autres auto-anticorps mis en évidence chez les patients de notre série sont rapportés dans le tableau XXIV.

**Tableau XXIV : Autres auto-anticorps retrouvés chez les patients de notre série**

Auto-anticorps	Nombre de tests	Résultats positifs	Pourcentage
FR	20	4	20%
ANCA	5	2	40%
Anti-mitochondrie	2	1	50%
Anti TPO	2	1	50%
Anti-CCP	10	1	10%
APL	11	1	9,1%

## 2. Analyse bivariée :

Cette partie évalue la relation entre les auto-anticorps anti-topoisomérase I, la forme clinique de ScS et les différentes atteintes d'organes retrouvées.

### 2.1. Fréquence des manifestations et formes cliniques:

Les tableaux (XXVI, XXVII) résument la fréquence de la forme clinique et des manifestations cliniques retrouvées chez les patients selon la positivité des Ac anti-topoisomérase I.

**Tableau XXVI: Fréquence de la forme clinique selon la positivité des Ac anti-topoisomérase I**

Formes cliniques	Nombre	Pourcentage
ScSI	3	12%
ScSd	18	72%
Sd de chevauchement	4	16%

**Tableau XXVII: Fréquence des manifestations cliniques selon la positivité des Ac anti-topoisomérase I**

Manifestations cliniques	Nombre	Pourcentage
Phénomène de Raynaud	22	88%
Cicatrices digitales	11	44%
Ulcères pulpaire	10	40%
Télangiectasies	8	32%
Calcifications sous cutanée	3	12%
Atteinte cardiaque	11	44%
Atteinte rénale	2	8%
Atteinte articulaire	21	84%
Atteinte neurologique	7	28%
Atteinte musculaire	4	16%
Atteinte digestive	16	64%
Atteinte respiratoire	23	92%
=> PID	17	73,9%
=> HTAP	6	26,1%

**2.2. Association auto-anticorps et formes cliniques de la ScS:**

Les résultats de l'association des auto-anticorps aux formes cliniques de ScS dans notre série sont rapportés dans le tableau XXVIII ci-dessous.

**Tableau XXVIII : Associations des auto-anticorps anti-topoisomérase I et formes cliniques de la ScS**

	Anti-Scl70		P
	Positif	Négatif	
ScSI	n=3 (12%)	n=8 (25,8%)	NS
ScSd	n=18 (72%)	n=9 (29%)	0,005
Sd de chevauchement	n=4 (16%)	n=14 (45,2%)	NS

L'analyse des données de notre échantillon a objectivé une association statistiquement significative entre les anticorps anti-Scl70 et la forme diffuse de la ScS.

**2.3. Association auto-anticorps et atteintes systémiques :**

Les résultats de l'étude de l'association entre les Ac anti-topoisomérase I et les différentes atteintes dans notre série sont résumés dans les tableaux (XXIX à XXXIX).

**Tableau XXIX : Association anti-topoisomérase I et phénomène de Raynaud**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Phénomène de Raynaud	Présent	n=22 (88%)	n=25 (80,6%)	0,716
	Absent	n=3 (12%)	n=6 (19,4%)	

**Tableau XXX : Association anti-topoisomérase I et ulcères digitaux (et/ou cicatrices pulpaire)**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Ulcères digitaux	Présents	n=18 (72%)	n=13 (42%)	0,024
	Absents	n=7 (28%)	n=18 (58%)	

**Tableau XXXI: Association anti-topoisomérase I et télangiectasies**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Télangiectasies	Présentes	n=8 (32%)	n=8 (25,8%)	0,610
	Absentes	n=17 (68%)	n=23 (74,2%)	

**Tableau XXXII: Association anti-topoisomérase I et calcification sous cutanée**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Calcification sous cutanée	Présente	n=3 (12%)	n=1 (3,2%)	0,314
	Absente	n=22 (88%)	n=30 (96,8%)	

**Tableau XXXIII: Association anti-topoisomérase I et atteinte rénale**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Atteinte rénale	Présente	n=2 (6,5%)	n=2 (8%)	1
	Absente	n=23 (92%)	n=29 (93,5%)	

**Tableau XXXV: Association anti-topoisomérase I et atteinte cardiaque**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Atteinte cardiaque	Présente	n=11 (44%)	n=12 (38,7%)	0,689
	Absente	n=14 (56%)	n=19 (61,3%)	

**Tableau XXXVI: Association anti-topoisomérase I et atteinte respiratoire**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Atteinte respiratoire	Présente	n= 23 (92%)	n=25 (80,6%)	0,277
	Absente	n= 2 (8%)	n=6 (19,4%)	

**Tableau XXXIV.1: Association anti-topoisomérase I et pneumopathie interstitielle diffuse**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
PID	Présente	n=17 (68%)	n=4 (12,9%)	<0,001
	Absente	n=8 (32%)	n=27 (87,1%)	

**Tableau XXXV.2: Association anti-topoisomérase I et hypertension artérielle pulmonaire**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
HTAP	Présente	n=6 (24%)	n=3 (9,7%)	0,272
	Absente	n=19 (76%)	n=28 (90,3%)	

**Tableau XXXVI: Association anti-topoisomérase I et PID+HTAP**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
PID + HTAP	Présente	n=4 (16%)	n=0 (0%)	0,034
	Absente	n=21 (84%)	n=31 (100%)	

**Tableau XXXVII: Association anti-topoisomérase I et atteinte articulaire**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Atteinte articulaire	Présente	n=21 (84%)	n=27 (87,1%)	1
	Absente	n=4 (16%)	n=4 (12,9%)	

**Tableau XXXVIII: Association anti-topoisomérase I et atteinte musculaire**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Atteinte musculaire	Présente	n=5 (20%)	n=7 (22,6%)	0,815
	Absente	n=20 (80%)	n=24 (77,4%)	

**Tableau XXXIX: Association anti-topoisomérase I et atteinte digestive**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Atteinte digestive	Présente	n=16 (64%)	n=21 (67,7%)	0,784
	Absente	n=9 (36%)	n=10 (32,3%)	

**Tableau XL: Association anti-topoisomérase I et atteinte neurologique**

		Anti-Scl70		P
		Positif	Négatif	
Atteinte neurologique	Présente	n=7 (28%)	n=13 (41,9%)	0,279
	Absente	n=18 (72%)	n=18 (58,1%)	

En résumé, dans notre série nous avons relevé une association statistiquement significative entre la positivité des anticorps anti-Scl70:

- et la forme diffuse de la ScS (**p=0,005**)
- et la présence d'ulcères digitaux (**p=0,024**)
- et la présence de PID (**p <0,001**)
- et la présence concomitante de PID et d'HTAP (**p= 0,034**)



*DISCUSSION*



## I. Histoire de la sclérodémie :

Depuis l'antiquité, de nombreux auteurs décrivent des cas de sujets atteints de dermatoses compatibles avec le diagnostic de sclérodémie, sous différentes dénominations (Annexe 2) (13).

Hippocrate (460–370 avant JC.) pourrait être le premier à avoir reconnu cette entité chez un homme d'Athènes qui avait un épaissement de la peau avec prurit «Chez ces gens chez qui la peau est tendue, desséchée et endurcie, la maladie se termine sans sueurs » (14).

Galen (131–210 après JC) aurait également pu reconnaître cette maladie: «Dès que le patient dévie, à cause de la pâleur, de la froideur, de l'épaississement et de la dureté des téguments», et lui donna le nom de «maladie de la constriction des pores» en raison de la diminution de la transpiration sans augmentation de la température avant l'effort (15).

D'autre part, Oribasius (325–403 après JC), Aetius de Amida (VIe siècle après JC), Paulus Aegineta (625–690 après JC) et Avicenne (980–1036 après JC) ont également décrit des patients avec des maladies de la peau «compatibles» avec la sclérodémie. Six siècles plus tard, d'autres descriptions ont été également rapportées par Zacutus Lusitanus en 1634 et Diemerbroeck en 1660 (16).

Mais la première description convaincante de la sclérodémie était trouvée dans une monographie de CARLO CURZIO, publiée à Naples en 1753 ; puis à Londres sous le titre de « An Account of an extraordinary disease of the skin and its cure » (17).



**Figure 32:** Plaque commémorant Carlo Curzio à Naples, Italie.

La patiente décrite par Curzio, Patrizie Galiera, avait 17 ans et présentait un durcissement généralisé de la peau, d'intensité variable, plus marqué au niveau du cou et du visage (13).

Cependant l'amélioration de sa symptomatologie après 11 mois de traitement (lait chaud, saignées, bains de vapeur et petites doses de mercure) rendait le diagnostic de sclérodémie peu probable (18).

Ce n'est qu'en 1900 à Berlin qu'Abraham Buschke (1868–1943) évoqua le diagnostic de scléroedème (19).

Fantonetti de Pavia (1791–1861), à Milan, fut le premier à utiliser le terme skleroderma, en 1836, lorsqu'il signala dans son propre journal (*Effemetidi della Scienze Mediche*) une paysanne de 30 ans avec induration de la peau « Sa peau était foncée, tendue et ferme comme du cuir (...) il était difficile de coller une aiguille dans la peau »(13,20).

Depuis le mot grec « Skleros » est utilisé pour décrire « l'induration » ; d'où la nomenclature variée qui s'est développée au dix-neuvième siècle.: « Sklérème des adultes» par Thirial 1845, «Sclérosténose cutanée » par Grisolle et Forget 1847, et finalement « sclérodémie » qui a été utilisé par Gintrac (1791–1877) après revue de cas publiés, terme qui a été retenu lors de la description de la maladie surtout après sa popularisation par Horteloup dans sa monographie complète en 1865 (21).

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

- En 1854, ADDISON évoqua la sclérodémie localisée ou circonscrite, qu'il a nommé « vraie keloïde » (22) .
- En 1857, ERASMUS WILSON a décrit pour la première fois la sclérodémie moderne «en coup de sable» comme de la morphea alba atrophica, qu'il rattachait à la lèpre (16).
- En 1862, Maurice Raynaud (1834–1881) décriva un phénomène vasospastique « dans l'espace d'une heure, on voit les doigts changer plusieurs fois de couleurs, celle qui domine est une teinte d'un gris vert pâle. Mais par moment, par exemple le matin, lorsque le malade vient de se laver, ou sous l'influence du froid, les mains et les

poignets prennent une couleur noirâtre, que le malade compare, avec un peu d'exagération sans doute, à la couleur de son habit » (17).

- Dans sa monographie publiée en 1865, Hortelup aurait décrit ce phénomène dans la sclérodémie diffuse (16).
- En 1896 à Londres, J. Hutchinson l'appela acrosclérodémie et reconnut l'association entre le phénomène de Raynaud et la sclérodémie (16) .
- En 1878, H.WEBER, décrit la calcinose accompagnant cette affection (17).

Mais la plupart des auteurs de cette époque considère la sclérodémie comme une maladie strictement cutanée et de bon pronostic. Il faudra attendre la première partie du XXème siècle pour voir se multiplier les publications sur les formes systémique de la sclérodémie:

- Il est probable que le premier à avoir reconnu la nature systémique de la maladie est Matsui qui, en 1924, a décrit en détail la fibrose pulmonaire, l'atteinte gastro-intestinale et l'atteinte rénale chez cinq patients (17).
- Les manifestations cardiaques au cours de la ScS ont été identifiées pour la première fois en 1926 par Heine, qui a découvert lors d'une autopsie qu'un patient atteint de ScS présentait des modifications pathologiques des artères coronaires, du péricarde et du myocarde (23,24).
- En 1931 à Vienne, S. Ehrmann et S. Brünauer, ont reconnu que «la sclérodémie diffuse est un syndrome qui affecte non seulement la peau, mais peut attaquer tout le système du tissu conjonctif, y compris les structures plus profondes telles que fascia, tendons, gaines tendineuses, muscles, articulations et os» (16).
- En 1942, Klemperer a classé la sclérodémie systémique dans les «maladies du collagène» (25).
- En 1945, G.H. Goetz a présenté un examen détaillé des lésions viscérales et a proposé le nom de sclérose systémique progressive (26).

Finalement en 1963, l'immunofluorescence indirecte a permis d'isoler les AAN dans les sérums des patients en utilisant comme substrat les hépatocytes d'un rat puis les cellules hep2 extraites d'un carcinome du larynx, suivi de la mise en évidence du lien entre les anticorps (Ac) anti-centromères et le CREST syndrome en 1980, puis de l'identification des Ac anti-Scl70 en 1986 comme marqueur spécifique de la sclérodémie systémique (27).

## II. Critères et classification de la sclérodémie systémique :

Les premiers critères de classification de la sclérodémie systémique ont été proposés par l'association des rhumatologues américains (anciennement ARA, devenue ACR) en 1980 (Tableau XLI) (28). Cependant, ces critères manquaient de sensibilité, en particulier chez les patients avec une ScS précoce ou avec des lésions cutanées limitées (9).

**Tableau XLI: Critères de classification de la sclérodémie selon l'ARA 1980**

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

LeRoy et coll, en 1988 ont individualisé deux formes principales de ScS: diffuse et limitée, basées entre autres sur la distribution de l'épaississement cutané (Tableau XLII) (29).

**Tableau XLII: Classification de la sclérodémie 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)

Le syndrome de CREST (calcinose, phénomène de Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies), était auparavant considéré comme sous-groupe des formes limitées de la maladie (29). Cette théorie fut renforcée par son association aux Ac anti-centromères (30). Cependant cette classification a été rapidement abandonnée, car les patients atteints de sclérodémie diffuse peuvent également présenter ces manifestations (29).

Les critères de classification de la ScS ont évolué au cours des trois dernières décennies, permettant une classification de plus en plus précoce (31):

- En 2001, LeRoy et Medsger ont proposé de nouveaux critères pour classer les sclérodémies précoces (Tableau XLIII) (32). Ces critères donnent un poids différent au phénomène de Raynaud selon qu'il est subjectif ou objectif, accordent une importance à la capillaroscopie (aspect de dilatations capillaires et/ou zones avasculaires) et aux auto-Ac spécifiques de ScS (anti-topoisomérase I, anti-U1RNP, anti-PM- Scl, anti-polymérase I ou III à un taux  $\geq 1/100$ ) (1).

**Tableau XLIII: Critères de classification de la sclérodémie selon Leroy et Medsger 2001**

<b>Critères de sclérodémies systémiques limitées</b>
<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>
<b>Critères de sclérodémies systémiques cutanées limitées</b>
<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>
<b>Critères de sclérodémies systémiques cutanées diffuses</b>
<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>

- A la fin des années 2000, le groupe européen de recherche sur les sclérodémies (EUSTAR) a validé les notions de sclérodémies très précoces et précoces (31).
- Les critères actuels de classification de la sclérodémie systémique sont les critères ACR/EULAR de 2013 (tableau XLIV) (33). Contrairement aux critères précédents, cette classification inclut les manifestations vasculaires (télangiectasies, anomalies capillaroscopiques, hypertension pulmonaire) qui sont plus précoces que les manifestations de fibrose (31). Ils sont donc plus sensibles que les précédents critères ACR de 1980 (34).

**Tableau XLIV: Critères de classification EULAR/ACR 2013 de la ScS.**

<b>Item</b>	<b>Spécification</b>	<b>Score</b>
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 périunguéraux		2
HTAP ou pneumopathie interstitielle (score maximal = 2)	HTAP	2
	Pneumopathie interstitielle	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps de la sclérodémie systémique (score maximal 3)	Anti-centromères Anti-topoisomérase I (anti-Scl70) Anti-ARN-polymérase III	3

MCP : métacarpo-phalangienne ; IPP : interphalangienne proximale ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.  
Un score  $\geq 9$  permet de classer un malade en sclérodémie systémique certaine.

L'un des points majeurs qui a été récemment mis en évidence est que la sous-classification classique des patients en formes cutanées limitées (ScSl) et diffuses (ScSd) semble incapable de capter les différents phénotypes de la ScS (11).

En revanche, il semble nécessaire de réévaluer l'association classique entre le statut d'auto-anticorps et la forme cutanée, car une proportion conséquente de patients avec une positivité anti-topoisomérase I (~15-20%) présente une ScSl stable (12).

À la lumière de cette découverte, une analyse typologique récente réalisée dans la population EUSTAR a identifié six groupes homogènes qui diffèrent par les caractéristiques cliniques, le profil d'auto-anticorps et la mortalité (Tableau XLV) (35).

**Tableau XLV : Les six groupes identifiés par analyse typologique EUSTAR**

Groupes	Caractéristiques
Groupe 1	Taux élevé d'atteinte gastro-intestinale et survenue plus tardive.
Groupe 2	Forte proportion de pneumopathie interstitielle diffuse et de suspicion d'hypertension pulmonaire.
Groupe 3	Survenue plus précoce avec score de Rodnan modifié plus faible et maladie moins agressive.
Groupe 4	Survenue plus tardive avec taux élevé d'ulcères digitaux et la plus forte proportion d'atteinte cardiaque.
Groupe 5	Survenue plus précoce avec atteintes d'organes multiples et modérées.
Groupe 6	Survenue plus précoce avec la plus forte proportion de contractures articulaires, crise rénale et forte agressivité de la maladie.

### **III. Les facteurs de risque de la sclérodémie systémique:**

Comme dans d'autres maladies auto-immunes, le paradigme actuel de la pathogenèse de la ScS considère que la susceptibilité génétique, associée à plusieurs facteurs externes, peut déclencher une série d'événements, impliquant principalement des phénomènes d'auto-immunité et un dysfonctionnement microvasculaire, qui conduisent à la fibrose et aux manifestations cliniques de la maladie (36).

## **1. Facteurs génétiques:**

Le plus grand facteur de risque de développer une ScS mis en évidence au cours de ces dernières années semble être la présence d'antécédents familiaux de sclérodémie (37,38).

Des études génomiques ont confirmé l'association de la région génétique du complexe majeur d'histocompatibilité avec la ScS, comme pour d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde (39).

L'association de l'antigène leucocytaire humain (HLA), notamment le HLA DRB1\*1104, DQA1\*0501 et DQB1\*0301 avec la ScS est connue depuis longtemps (40). De plus, des gènes non HLA tels que PTPN22, NLRP1, STAT4 et IRF5 ont également été impliqués dans l'étiologie de la ScS (41).

## **2. Facteurs épigénétiques:**

Des modifications épigénétiques ont été mises en évidence dans la ScS, principalement à type de méthylation de l'AND (42).

Ces modifications ont été observées notamment au niveau des gènes régulant la synthèse du collagène, la signalisation du TGF- $\beta$  ou l'activation des lymphocytes T (LT) (43).

## **3. Le sexe:**

Bien que la ScS soit environ 8 à 9 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, les patients sclérodermiques de sexe masculin ont un pronostic plus sombre, et une mortalité plus élevée (44,45).

Les différences sérologiques sont également cohérentes entre les différentes études, avec une prévalence plus élevée des anticorps anti-centromère chez les femmes et des anticorps anti-topoisomérase I et anti-ARN Pol III chez les hommes (36,45-47).

#### **4. Facteurs environnementaux :**

##### **4.1. Silice :**

La silice représente le principal facteur de risque extérieur de développer une ScS (42). Elle est pourvoyeuse de radicaux libres oxygénés (48).

Les cas de ScS survenus chez les patients exposés à la silice (syndrome d'Erasmus) sont actuellement reconnus comme maladie professionnelle (49).

Le temps moyen nécessaire à l'apparition de la maladie varie de 14 à 28 ans. Les signes cliniques et biologiques sont superposables à ceux de la ScS idiopathique (50).

##### **4.2. Solvants et fumées de soudage :**

L'imputabilité des solvants organiques a été démontrée par une méta-analyse récente (51). Les solvants associés au développement de la ScS sont le white spirit, le trichloréthylène, les solvants aromatiques, les solvants chlorés et les cétones. Les fumées de soudage se sont également avérées être un facteur de risque (36,52,53). Le risque de ScS semble être fortement associé à une exposition cumulative élevée à ces substances nocives (54).

##### **4.3. Métaux lourds :**

Selon une étude récente, les patients atteints de ScS présentaient des niveaux moyens significativement plus élevés de plusieurs métaux lourds (antimoine, cadmium, plomb, mercure, molybdène, palladium et zinc), ce qui suggérait un rôle pathogène de ces métaux dans la ScS (55).

##### **4.4. Agents infectieux :**

Concernant le rôle d'agents infectieux:

- Une similitude entre la protéine UL70 du cytomégalovirus (CMV) et l'ADN topoisomérase I, cible antigénique des anticorps anti-ScI70 a été démontrée, ainsi qu'une homologie de structure entre la protéine UL94 du CMV et une protéine

membranaire (NAG 2) exprimée par les fibroblastes et les cellules endothéliales (CE) humaines (56,57). Il a été démontré que des anticorps anti-UL94 étaient capables, d'une part, d'entraîner une apoptose des CE, et d'autre part, d'induire la transcription de molécules d'adhésion, de cytokines, de TGF- $\beta$  et de CTGF par les fibroblastes (42,58,59).

- L'ADN du parvovirus B19 a été détecté dans la peau et la moelle osseuse d'un nombre restreint de patients atteints de ScS. Ce virus reste un important candidat en raison de sa capacité à activer les fibroblastes (60,61).
- L'Epstein-barr virus (EBV) est un facteur étiologique commun à plusieurs maladies auto-immunes (62). Son rôle s'expliquerait par un mécanisme de mimétisme moléculaire entre des fractions antigéniques du virus et des antigènes du soi (63). De l'ADN d'EBV a également été détecté dans le poumon de patients atteints de ScS (64).

#### 4.5. Prothèses mammaires:

L'imputabilité des prothèses mammaires siliconées a été infirmée (65).

#### 4.6. Tabagisme :

Le tabagisme n'a pas été associé au risque de développer une ScS (66).

### 5. Rôle du microbiote:

Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que le microbiote intestinal affecte le développement et l'homéostasie du système immunitaire (67,68). Des anomalies de l'équilibre du microbiote, communément appelées dysbioses, pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse de la ScS comme d'autres maladies auto-immunes (67,69-72). L'atteinte de la motricité digestive et la prolifération microbienne, fréquentes dans la ScS, pourraient favoriser une dysbiose (42,73,74). Cependant, il existe actuellement peu de données dans la ScS. Volkmann et al. ont

mis en évidence des différences concernant le microbiote chez 17 patients sclérodermiques comparés à des sujets sains (42,75). Andréasson et al. ont également montré que la dysbiose chez les patients sclérodermiques était non seulement fréquente mais également précoce dans la maladie (42,70). Bellocchi et al. ont objectivé un déficit en *Faecalibacterium* et *Clostridium* dans la flore digestive des patients, bactéries ayant un rôle immunorégulateur (67,76,77). La modulation du microbiote via des prébiotiques ou probiotiques dans la ScS, à l'instar d'autres maladies systémiques, pourrait constituer une nouvelle alternative thérapeutique (42).

#### IV. Physiopathologie:

La ScS est une maladie du tissu conjonctif, caractérisée par une activation immunitaire aberrante, des lésions vasculaires, et une fibrose tissulaire de la peau et de divers organes internes(58,78,79). Même si la physiopathologie de cette maladie est encore incertaine, de grands progrès ont été faits ces dernières années (Figure 33)(42).

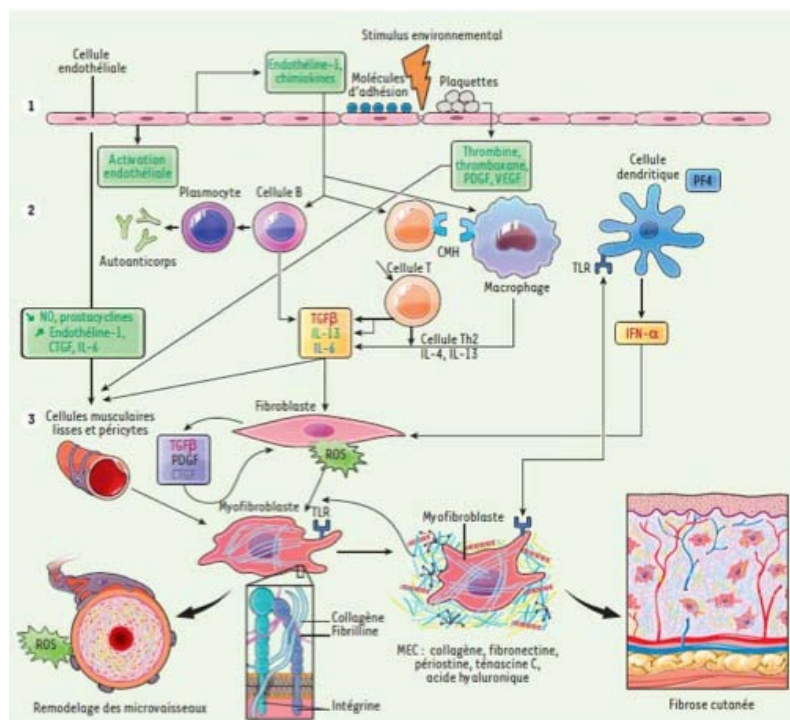
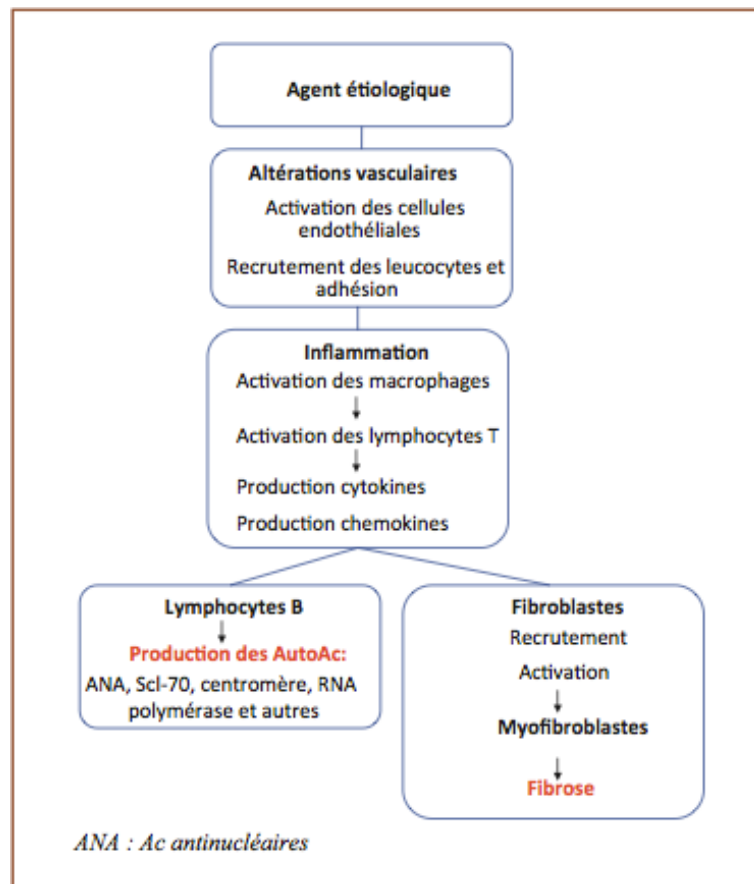


Figure 33: Physiopathologie de la ScS(80) .

L'accumulation de facteurs prédisposants (génétiques, environnementaux...) induit des modifications phénotypiques des cellules immunitaires, des cellules vasculaires et des fibroblastes interstitiels (Figure 34) (81).



**Figure 34** : Séquence des événements pathogéniques aboutissant à la fibrose et à la production d'auto-anticorps au cours de la SCS.(2)

Les lésions vasculaires dues à des attaques auto-immunes et à des facteurs environnementaux déclenchent la cascade pathologique, en commençant par l'activation des cellules endothéliales, suivie d'une surexpression des molécules d'adhésion, ce qui entraîne l'activation des plaquettes et des cascades thrombotiques et fibrinolytiques (80,81).

Une fois activées les cellules endothéliales:

- libèrent l'ET-1, un puissant vasoconstricteur qui favorise l'adhésion des leucocytes, la prolifération des cellules musculaires vasculaires et l'activation des fibroblastes;
- et se transdifférencient en cellules mésenchymateuses présentant des anomalies fonctionnelles importantes, telles qu'une réactivité réduite aux vasodilatateurs (oxyde nitrique, les prostacyclines...) (39,82,83).

Les plaquettes activées libèrent du thromboxane-A<sub>2</sub>, du PDGF et du TGF-β et activent la thrombine, ce qui entraîne une coagulabilité accrue, une vasoconstriction et une activation des fibroblastes (39,49).

La souffrance des cellules endothéliales entraîne une microangiopathie (49). De plus, les processus de vasculogénèse et de réparation des cellules endothéliales seraient déficients et ne pourraient compenser la diminution de l'angiogénèse (84). Ce qui entraîne une hypoxie chronique des tissus et un stress oxydatif.

Le dérèglement immunitaire et l'inflammation jouent un rôle crucial dans la pathogénèse de la ScS (39):

Les cellules T activées sont prédominantes dans les tissus ainsi que dans le sang périphérique. Les patients atteints de ScS présentent un déséquilibre des cytokines Th1/Th2 avec un profil Th2 prédominant. Cette orientation phénotypique Th2 entraîne une augmentation de la fibrose par:

- la synthèse de collagène;
- et la transdifférenciation des myofibroblastes, en raison d'une augmentation des cytokines pro-fibrotiques, telles que le TGF-β, l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, et une diminution des cytokines anti-fibrotiques, telle que l'Interféron-γ.

Les macrophages, monocytes et cellules dendritiques activés favorisent encore plus les lésions vasculaires et la fibrose, en activant les lymphocytes T et B et en produisant des cytokines pro-fibrotiques et pro-inflammatoires.

L'immunité humorale joue un rôle important comme en atteste la présence d'autoanticorps (85). Ces derniers sont considérés comme directement pathologiques, en plus de servir de marqueurs diagnostiques.

Chez les patients sclérodermiques, les lymphocytes B sont anormaux. Il existe une augmentation de la proportion de LB naïfs et une diminution des LB mémoires et des plasmocytes (5). Des taux élevés de facteurs d'activation des LB (BAFF et APRIL) ont été mis en évidence dans le sang de ces patients, ainsi qu'une surexpression du récepteur BAFF-R à leur surface (86).

L'aboutissement de la séquence pathogénique de la ScS est la fibrose tissulaire (80). Dans les organes concernés, il y a beaucoup de myofibroblastes  $\alpha$ -SMA-positifs, résistants à l'apoptose, qui produisent des quantités excessives de matrice extracellulaire. Ces myofibroblastes proviennent des fibroblastes résidents, des fibrocytes dérivés de la moelle osseuse, de la transition épithéliale-mésenchymateuse, et de la transdifférenciation adipocyte-myofibroblaste (81,87-89).

Il a été montré une activation incontrôlée de la transcription du gène du procollagène et du Connective Tissue Growth Factor (CTGF) suite au recrutement et à la phosphorylation des protéines cytoplasmiques smad 2 et 3, puis smad 4, en l'absence d'expression de smad 7, élément inhibiteur de cette cascade de signalisation. L'activation de cette voie serait liée à la synthèse excessive de Transforming Growth Factor- $\beta$  par les fibroblastes, les lymphocytes, monocytes/macrophages et les cellules endothéliales (5,85).

Le TGF- $\beta$  est un facteur de croissance clé impliqué dans l'activation des fibroblastes et un puissant inducteur de la MEC, notamment des collagènes fibrillaires constituant le derme (type I, III et V). L'expression du TGF- $\beta$  dans la peau atteinte est élevée chez les patients présentant une maladie active précoce, mais elle est faible ou indétectable chez ceux qui présentent une fibrose établie (81).

Dans l'ensemble, les fibroblastes de la ScS maintiennent leur état d'activation par le biais du système d'auto-activation et de la boucle de rétroaction en interagissant avec d'autres types de cellules, ce qui conduit finalement à un remodelage fibrotique irréversible de plusieurs organes (81).

## V. Données épidémiologiques :

### 1. Incidence et prévalence :

En raison de sa rareté, les données épidémiologiques sur la ScS sont peu nombreuses. L'incidence et la prévalence rapportées dans les différentes études (Tableau XLVI) sont influencées par la géographie, la définition des cas et les méthodes de vérification (39,90).

L'incidence estimée de la ScS aux États-Unis a été rapportée à 19,3 nouveaux cas/ million / an, avec une prévalence de 242 cas/ million, selon une étude menée dans la région du Détroit (91). Une autre étude menée au Québec a fait état d'une prévalence de 443 cas / million d'habitants (92).

La prévalence est plus élevée aux États-Unis et en Australie (93) qu'en Europe (94) et en Asie (Japon et Taïwan)(95,96). La prévalence la plus élevée de la ScS (660 cas/million d'habitants) a été observée chez les Amérindiens Choctaw de l'Oklahoma, ce qui témoigne de la disparité géographique (97).

A la limite de nos connaissances, il n'existe à ce jour aucune étude portant sur l'incidence ou la prévalence de la ScS au Maroc ou en Afrique.

**Tableau XLVI : Etudes épidémiologiques sur la fréquence de la ScS publiées depuis 2010.**

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 (98)	Argentine	ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001	21.2	238
Furst DE, 2012 (99)	USA	ICD-9 codes	56	135-184
Gottschalk P, 2014 (100)	République dominicaine	ACR/EULAR 2013	-	9.3
Horimoto AMC, 2017 (101)	Brésil	LeRoy/Medsger 2001, ACR/ EULAR 2013	11.9	105.6
Anagnostopoulos I, 2010 (102)	Grèce	ARA 1980	-	600
Radic M, 2010 (103)	Croatie	ARA 1980	-	156
Hoffmann-Vold AM, 2012 (104)	Norvège	ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001	-	99
Bajraktari IH, 2013 (105)	Kosovo	ARA 1980	28	146.1
El Adssi H, 2013 (106)	France	ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001	-	132.2
Lo Monaco A, 2011 (107)	Italie	ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001	43	341
Sipek Dolnicar A, 2013 (108)	Slovénie	ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001	26	-
Andréasson K, 2014 (109)	Suède	ARA 1980, ACR/EULAR 2013	19	305
Meyer A, 2016 (110)	France	ARA 1980, LeRoy/Medsger 2001	-	228.4
Kanecki K, 2017 (111)	Pologne	ICD-10 codes	19	94
Kuo FC, 2011 (96)	Taiwan	ICD-9 codes	10.9	43.1-66.3
Yu KH, 2013 (112)	Taiwan	ICD-9 codes	15	38
Kang GW, 2018 (113)	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 :

Dans notre série, les femmes représentaient la majorité des cas étudiés avec 89% contre 11% pour les hommes. Le sexe-ratio F/H était de 8.1/1, se rapprochant de la série de Geirsson, et al. (114), Bouissar, et al. (115), Ciaffi, et al. (116), Cherif, et al. (117) et Alamanos, et al. (118).

Cette prédominance féminine a été rapportée dans plusieurs publications avec des ratio allant de 1.5/1 à 17/1 (Tableau XLVII) (3,119).

**Tableau XLVII: Sexe-ratio de la ScS selon les séries**

Publications	Pays	Sexe-ratio
Medsgger, et al. 1971(120)	USA	1.5/1
Mayes, et al. 2003(91)	USA	4.6/1
Rosa, et al. 2011 (98)	Argentine	17/1
Thompson, et al. 2002 (121)	Canada	6/1
Eason, et al. 1981 (122)	Nouvelle-Zélande	3/1
Tamaki, et al. 1991 (95)	Japan	14/1
Alamanos, et al. 2005 (118)	Grèce	8.9/1
Le Guern, et al. 2004 (123)	France	11/1
Allcock, et al. 2004(124)	Angleterre	5.2/1
Royle, el al. 2018 (125)	Angleterre	4.7/1
Ciaffi, et al. 2021 (116)	Italie	7.8/1
Geirsson, et al. 1994(114)	Islande	8/1
Erzer, et al. 2020 (126)	Afrique subsaharienne	5.4/1
Cherif, et al. 2014 (117)	Tunisie	8.6/1
Lamzef, et al. 2012 (127)	Maroc	6.2/1
Yacoub, et al. 2012 (128)	Maroc	10.1/1
Bouissar, et al. 2015 (115)	Maroc	7.8/1
Joulal, et Admou. 2018 (27)	Maroc	12/1
Notre etude	Maroc	8.1/1

Cette nette prédominance féminine peut être expliquée par plusieurs hypothèses (46,47):

- l'influence des hormones sexuelles féminines, en particulier l'oestradiol (Propriétés profibrotiques et vasodilatatrices) (129);

- les facteurs génétiques liés à l'X (y compris l'inactivation asymétrique, l'ARN non codant lié à l'X et les polymorphismes nucléotidiques liés à l'X) (130-132);
- le microchimérisme foetal (133,134);
- et les expositions environnementales et professionnelles.

### **3. Age :**

La ScS peut se manifester à tout âge, y compris pendant l'enfance (29,135). Cependant, le pic d'incidence survient généralement vers la 5ème décennie (125). Les femmes ont tendance à développer la ScS à un âge plus précoce que les hommes, d'autant plus si elles sont de race noire ou asiatique (39,136,137).

Dans notre série la moyenne d'âge était de 43 ans  $\pm$  12.4, avec des extrêmes de 17 et 85 ans, et un pic de fréquence entre 40 et 49 ans, ce qui concorde avec les données de littérature (27,91,114,128,138,139).

## **VI. Formes cliniques :**

### **1. Forme cutanée diffuse et limitée:**

Dans notre série la sclérodémie systémique cutanée diffuse était plus fréquente que la forme cutanée limitée (62% contre 38%), rejoignant des séries africaines (Maroc et Afrique subsaharienne) et asiatiques (Chine et Thaïlande).

Quant aux séries européennes, américaines, australiennes et japonaises, elles rapportaient une prédominance de la ScSI (Tableau XLVIII).

**Tableau XLVIII : Fréquence de la ScSI et ScSd selon les séries.**

<u>Publications</u>	<u>Pays</u>	<u>ScSI(%)</u>	<u>ScSd(%)</u>
Mayes, et al. 2003 (91)	USA	66.2	34.9
Al-Dhafer, et al. 2010 (140)	Canada	63	37
Patterson, et al. 2015 (141)	Australie	73.3	26.7
Sobanski, et al. 2019 (35)	Europe	58	42
Le Guern, et al. 2004 (123)	France	77.9	22.1
Allcock, et al. 2004 (124)	Angleterre	82.5	17.5
Geirsson, et al. 1994(114)	Islande	72.2	27.8
Hamaguchi, et al. 2008(142)	Japan	55.2	44.8
Wang, et al. 2013(143)	Chine	40.3	59.7
Wangkaew, et al. 2020 (144)	Thaïlande	21.7	78.3
Erzer, et al. 2020 (126)	Afrique subsaharienne	28	72
Bouissar, et al. (2015) (115)	Maroc	70.4	29.6
Lamzef, et al. (2012) (127)	Maroc	56	44
Ikhelk et Amal. (2011) (145)	Maroc	32.1	67.8
Joulal, et Admou. (2018)(27)	Maroc	21.2	46.1
Notre série	Maroc	38	62

Cette différence peut être expliquée par:

- Une variation inter-ethnique.
- Une susceptibilité génétique.
- D'éventuels biais de sélection: D'une part, les cas ont été recueillis au sein d'un CHU, structure où les formes diffuses représenteraient la majeure partie des patients hospitalisés. D'autre part, toutes les formes diffuses ont été incluses dans notre série, alors que les formes limitées ayant un score inférieur à 9 ont été exclues, ce qui peut être responsable d'une sous-estimation de sa fréquence.

## **2. Sclérodémie systémique sine scleroderma (ScSss) :**

La Sclérodémie systémique sine scleroderma a été décrite pour la première fois en 1954 par Abrams, et al (146). Depuis, plus de 100 cas de ScSss ont été publiés. Poormoghim, et al. et Hunzelmann, et al. ont souligné que la ScSss avait des caractéristiques et un pronostic similaires à la

ScSI (147,148). De plus, dans une revue de littérature réalisée en 2009, Toya et Tzelepis ont rapporté une forte prévalence des ACA dans la ScSss (149). Plusieurs études ont également rapporté que certains cas initialement classés comme ScSss ont évolué vers la ScSI (89,147,150,151).

Le diagnostic de ScSss repose sur les critères de Poormoghim, et al. proposés en 2000, basés sur:

- l'absence de sclérose cutanée à l'examen clinique;
- la présence de phénomène de Raynaud ou atteinte vasculaire périphérique équivalente (cicatrices pulpaire, ulcères pulpaire, nécrose digitale, anomalies capillaroscopiques);
- la positivité d'auto-anticorps;
- La présence d'au moins une atteinte viscérale caractéristique de la ScS (hypotonie oesophagienne distale, atteinte de l'intestin grêle, PID, HTAP, atteinte cardiaque typique, crise rénale sclérodémique...);
- Et l'absence d'une autre connectivite individualisée, ou d'une autre affection pouvant expliquer les atteintes précédemment citées (147).

Dans notre série, la ScSss a été évoquée chez une patiente hospitalisée pour bilan d'un syndrome de Raynaud. L'examen clinique a objectivé des ulcères pulpaire et une dyspnée stade II. La capilaroscopie périunguéal a mis en évidence des anomalies évocatrices de la ScS. Les ACA étaient positifs. La radio thoracique a révélé une pneumopathie interstitielle, cependant la patiente n'a pas pu bénéficier d'une TDM-HR ni d'un EFR afin d'étiqueter son atteinte pulmonaire. Elle a donc été considérée comme sclérodémie systémique limitée débutante avec un score de 10 points.

## **VII. Etude Clinique:**

La sclérodémie systémique associe une atteinte cutanée caractérisée par une induration localisée ou diffuse et une atteinte viscérale variable responsable de la gravité de la maladie (145).

## 1. Manifestations dermatologiques:

### 1.1. Le phénomène de Raynaud :

Souvent inaugural (152), le phénomène de Raynaud est présent dans 95 % des cas, précédant les autres symptômes de quelques semaines à plusieurs années (5).

Il s'agit d'un acrosyndrome paroxystique des extrémités, qui peut être déclenché par le froid, le stress ou le tabagisme (153). Il atteint habituellement les doigts des mains et les orteils, mais d'autres lits vasculaires peuvent être touchés notamment le nez, les lèvres et les Oreilles (154).

La crise typique du phénomène de Raynaud se fait en trois phases:

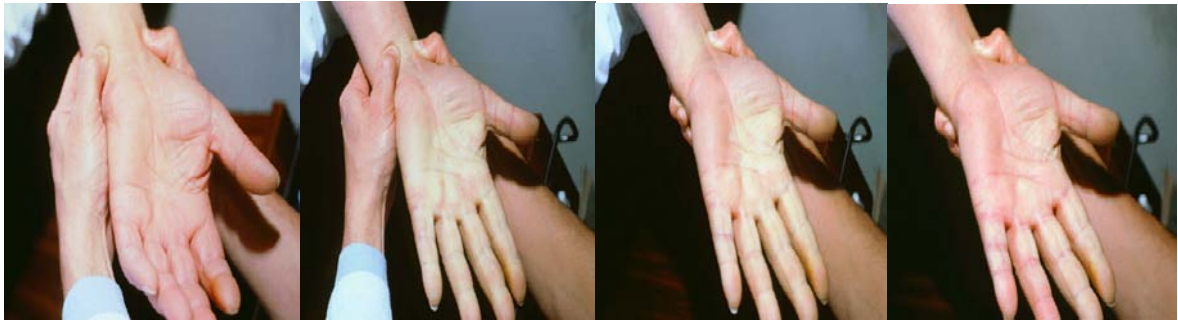
- une phase dite "syncopale" caractérisée par une pâleur avec anesthésie limitée à quelques doigts (Figure 35);
- une phase dite "asphyxique" avec cyanose parasthésique;
- et une phase résolutive ou érythermalgique qui est inconstante, et correspondant à une hyperhémie des doigts (5,85,154).



**Figure 35:** Phénomène de Raynaud en phase syncopale (155)

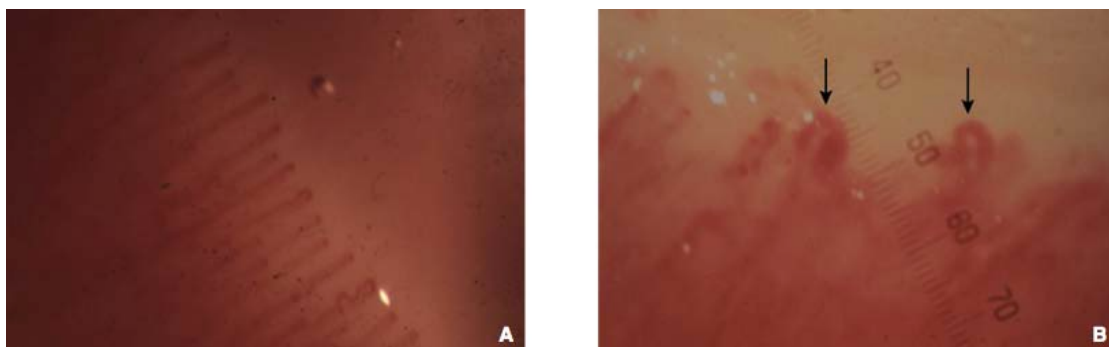
La manœuvre d'Allen (Figure 37) est un geste clinique utile dans l'exploration du phénomène de Raynaud en particulier au stade de début afin d'en rechercher le caractère pathologique. Elle consiste à comprimer simultanément les artères radiale et cubitale au niveau

du poignet, puis à relâcher l'une ou l'autre des artères après avoir fait effectuer au malade des mouvements de flexion–extension de la paume afin de vidanger la vascularisation. On observe alors la revascularisation de la paume et des doigts qui, lorsqu'elle est retardée ou inhomogène, apporte un argument en faveur du caractère pathologique du phénomène de Raynaud (5).



**Figure 36: Manoeuvre d'Allen (151)**

La capillaroscopie périunguëale permet de mettre en évidence une microangiopathie organique. La présence de mégacapillaires éventuellement associés à des plages avasculaires suffit à identifier un aspect de ScS précoce (Figure 3). Plus tardivement peuvent survenir des phénomènes hémorragiques et/ou une néoangiogenèse (85,156).



**Figure 37 : Sclérodémie systémique capillaroscopie périunguëale**

**A. Capillaroscopie normale.**

**B. Présences de mégacapillaires (flèches) et de zones avasculaires**

Dans notre série le phénomène de Raynaud a été retrouvé chez 82.8% des patients, rejoignant les séries marocaines et tunisiennes (27,115,127,145,157,158). Néanmoins, la capillaroscopie périunguëale n'a montré des anomalies évocatrices de ScS que chez 10 patients.

### **1.2.La sclérose cutanée :**

L'atteinte cutanée est présente chez presque tous les patients atteints de SCS à divers degrés de sévérité.

Elle est de début progressif (5). Les doigts sont initialement oedémateux et boudinés avec tendance à la disparition des dermatoglyphes au niveau des pulpes. Secondairement, la peau devient tendue, indurée, adhérente aux plans profonds et impossible à plisser (Figure 38). La sclérodactylie, invalidante en raison des troubles fonctionnels qu'elle induit, peut aboutir à la flexion rétractile et permanente des doigts (Figure 39) par fibrose des gaines synoviales et de la peau en regard (159). Les dystrophies unguéales, voire une disparition de l'ongle et de la dernière phalange par ostéolyse sont classiques dans les formes sévères (résorption de la phalange en « sucre d'orge sucé »)(49).



**Figure 38: Sclérodactylie (phase initiale oedémateuse)**



**Figure 39: Sclérodactylie (flexion permanente et rétractile des doigts)**

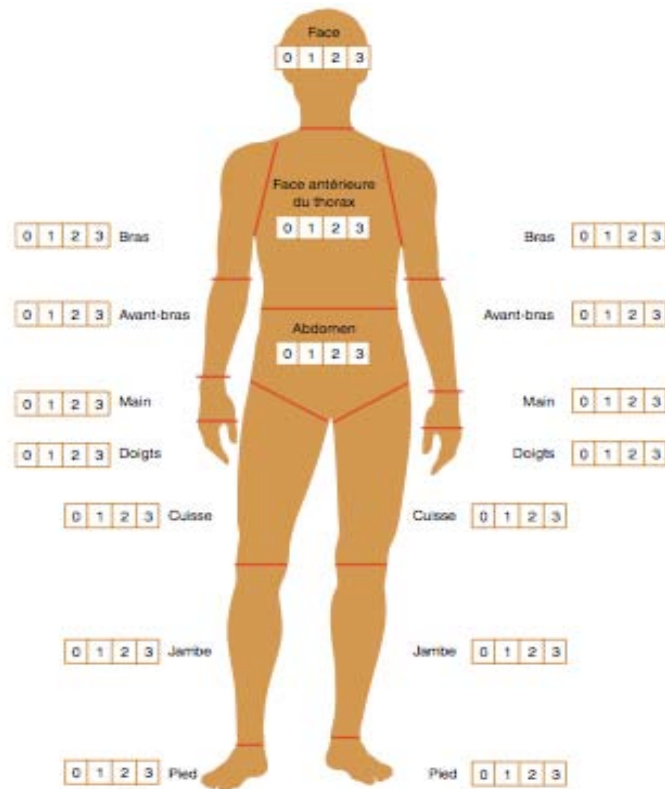
Peu à peu, l'infiltration scléreuse s'étend au reste du tégument.

Au visage, elle tend à faire disparaître les rides dues à l'âge et modifie l'aspect du nez qui devient effilé. L'ouverture buccale est limitée avec parfois une difficulté de protraction de la langue. Les lèvres sont amincies et rétractées avec accentuation des plis radiés péribuccaux (aspect caractéristique en « gousset de bourse ») (Figure 40). Au niveau du cuir chevelu, la peau adhère au plan osseux et une alopécie peut apparaître (153,160).



**Figure 40:** Faciès sclérodermique.

L'extension de la sclérose permet de classer la ScS en ScSI ou ScSd. Le score de Rodnan modifié a été proposé pour quantifier l'importance de l'atteinte cutanée. Il cote la possibilité de plisser la peau de 0 (absence de sclérose) à 3 (sclérose adhérente) en différentes zones du corps (17 sites). La somme des chiffres indique un nombre qui définit le score compris entre 0 et 51 (Figure 7) (49). S'il est utile dans le cadre de la recherche, il est peu employé en pratique quotidienne.



**Figure 41 : Score de Rodnan modifié.**

Dans notre série, la sclérose cutanée était présente dans 98.4%, se rapprochant des données de la littérature (Tableau XLIX).

### **1.3.Ulcères digitaux et cicatrices pulpaire:**

Ils compliquent le syndrome de Raynaud et la sclérodactylie et sont localisés principalement aux doigts. Trois types d'ulcérations peuvent apparaître :

- les ulcérations ischémiques (Figure 42a et 42b) par microangiopathie en regard des pulpes entraînant des cicatrices cupuliformes typiques (dénommées « pitting scar » par les anglosaxons) ;
- les ulcérations mécaniques (Figure 42c) en regard des articulations inter-métacarpo-phalangiennes proximales;
- et les ulcérations en regard de zones de calcinose sous-cutanées (Figure 42d) (160,161).

L'infection des ulcères digitaux (Figure 42e) est fréquente et expose à un retard de cicatrisation ainsi qu'à l'ostéomyélite (162,163). L'ischémie digitale peut entraîner une gangrène distale nécessitant parfois l'amputation d'un rayon digital (Figure 42f). D'où la nécessité de réaliser une radiographie de la main, afin d'étudier l'extension de ces atteintes.



**Figure 42:** Différentes présentations cliniques des ulcères digitaux.

Ils surviennent chez 30 à 58 % des patients atteints de ScS, avec une forte prévalence et une atteinte plus précoce en cas de ScSd (94,164-168). En effet, dans notre étude les ulcères et/ou cicatrices pulpaire sont été relevées chez 54.7% des patients, avec une nette prédominance de la forme diffuse 64.1%.

#### **1.4. Télangiectasies :**

Les télangiectasies peuvent être observées dans la ScS en raison de la dilatation des capillaires et sont fréquentes sur les mains (Figure 43), le visage (Figure 44), les surfaces muqueuses et parfois sur le tronc (169,170). Ils peuvent augmenter avec le temps et sont associés à un risque accru d'hypertension pulmonaire (39).

Dans notre étude, les télangiectasies ont été retrouvées chez 17 patients, soit 26.6% des cas. Nos résultats concordent avec la série marocaine de Artaguine, et al.(157). Cependant, des études internationales ont montré des chiffres plus élevés. En 2015, une étude portant sur 230 patients d'origine chinoise inclus dans la cohorte EUSTAR a relevé une prévalence de 41.7% (171), et une étude française a rapporté une prévalence de 86% (169).



**Figure 43: Télangiectasies palmaires.**



**Figure 44 : Télangiectasies du visage.**

#### **1.5. Calcinose sous-cutanée:**

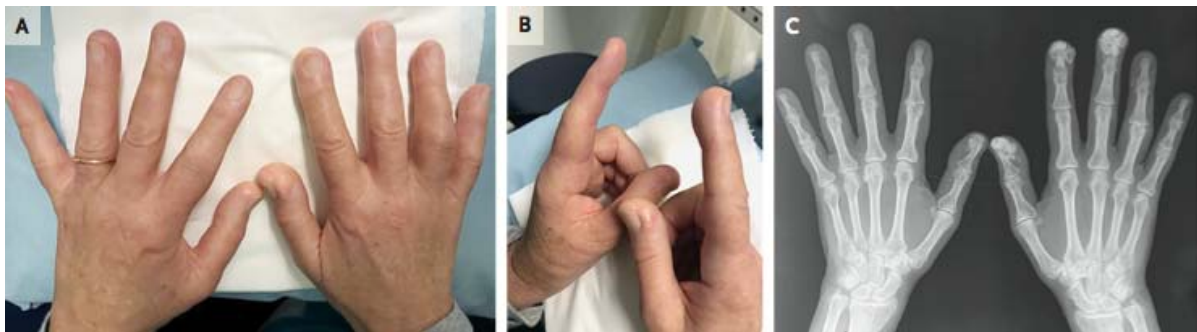
Suite probablement aux phénomènes cicatriciels et à l'ischémie chronique, des concrétions calcaires radio-opaques (cristaux d'hydroxyapatite) se forment dans les tissus sous-cutanés, en particulier au niveau des zones de traumatisme telles que les coussinets des doigts et la surface d'extension des coudes (39,172).

Ces calcifications peuvent être très discrètes voir massives et palpables (Figure 45 et 46) (172). Elles peuvent être observées à la fois dans la forme diffuse et limitée, cependant elles sont

plus fréquentes dans la ScSI et chez les patients ayant un Ac anti-centromères positif (39). La plupart du temps, aucune perturbation du bilan phosphocalcique n'y est associée (160).

La calcinose peut entraîner une ulcération de la peau sus-jacente permettant ainsi le drainage des calcifications en laissant sourdre une bouillie calcaire d'un blanc laiteux, tout comme elle peut se surinfecter (39,172).

Dans notre série, les calcifications sous cutanées ont été mises en évidence chez 4 patients, soit 6.3% des cas. Se rapprochant de l'étude réalisée par Harouna, et al qui rapporte une fréquence de 4.22% (173). Contrastant cependant avec les données de littérature où elle peut atteindre les 49% (Tableau XLIX). Ce taux faible peut être expliqué par le fait que le bilan radiologique était incomplet dans notre série.



**Figure 45: Calcinose-sous cutanée dans le cadre d'une ScS (Aspect clinique et radiologique)(174)**



**Figure 46: Calcinoses sous-cutanées extériorisées, visibles sur une radiographie standard (160)**

### **1.6.Troubles pigmentaires :**

Les troubles pigmentaires semblent fréquents dans la ScS, touchant 30.5 à 91% des patients selon la littérature (175,176).

Ces désordres pigmentaires peuvent se présenter sous plusieurs formes (Figure 47), notamment:

- \_ Une dépigmentation dite « en confettis » (172,173) ;
- \_ Une hyperpigmentation qui peut être localisée, diffuse ou réticulée (164,179) ;
- \_ Macules hyperpigmentées sans sclérose cutanée révélant une ScSss (180);
- \_ Pigmentation linéaire au sein de plages dépigmentées en regard des vaisseaux superficiels (181).



**Figure 47 : Désordres pigmentaires.**

Dans notre série, aucun cas n'a été relevé.

### **1.7.Syndrome sec :**

Un syndrome sec est habituel au cours de la ScS. Il s'agit, soit d'un réel syndrome de Gougerot-Sjögren avec anticorps anti-SSa positifs associé à la ScS, soit d'un syndrome sec non auto-immun par fibrose glandulaire (microangiopathie sclérosante des glandes salivaires) (49) .

Cliniquement il se manifeste par une xérophtalmie et une xérostomie, associées à une xérose cutanée avec prurit d'intensité variable.

Dans notre série, un syndrome sec a été mis en évidence dans 50% des cas (n=32), dont 8 étaient liés à un syndrome de Gougerot-Sjögren certain. En revanche, une prévalence plus

élevée (68%) a été notée par Avouac, et al. dans une étude française concernant 133 patients ayant une ScS (182).

**Tableau XLIX : Fréquence des manifestations cutané-muqueuses au cours de la ScS selon les séries.**

Type d'atteinte	Notre étude (%)	Séries (%)
Phénomène de Raynaud	82.8	80.8(157) 83.8 (115) 86.2 (158) 89 (127) 95 (161) 96.4 (139) 100 (183)
Sclérose cutanée	98.4	78.1 (157) 78.5 (145) 98 (127) 98.1 (27) 100 (115)
Ulcères et/ ou cicatrices pulpaire.	54.7	23 (127) 35.7 (145) 45.1 (115) 46 (158) 52.1 (157) 53.8 (27) 60 (183) 66.1 (139)
Télangiectasies	26.6	25 (27) 14.1 (115) 30.1 (157) 39.2 (145) 41.7 (171) 86 (169)
Calcinose sous cutanée	6.3	3.5 (115) 3.8 (27) 4.22 (173) 18-49(183-188)
Syndrome sec	50	23 (115) 53.8 (27) 68 (182) 71.2 (189)

## 2. Manifestations digestives :

Jusqu'à 90 % des patients souffrant de ScS développent des symptômes gastro-intestinaux potentiellement invalidants, notamment une dysmotilité oesophagienne, un reflux gastro-œsophagien, une malabsorption, des troubles de transit et une incontinence anale (190-194).

Bien que l'atteinte pulmonaire et rénale soit le principal prédicteur de mortalité chez les patients atteints de ScS, une étude récente a démontré que l'atteinte gastro-intestinale peut également augmenter la morbidité et la mortalité chez ces patients (195).

En effet, la présence de troubles digestifs serait associée de manière significative à d'autres symptômes tels que l'insomnie, l'asthénie, la douleur et la dysfonction sexuelle (196-200). La dégradation de la qualité de vie due aux symptômes gastro-intestinaux peut interférer dans la vie sociale des patients et dans leurs relations (201), avec pour conséquence possible la dépression, comme le souligne l'étude de Türki et al (202).

La pathogenèse résulte probablement de multiples mécanismes conduisant à la neuropathie, la myopathie et la fibrose (203).

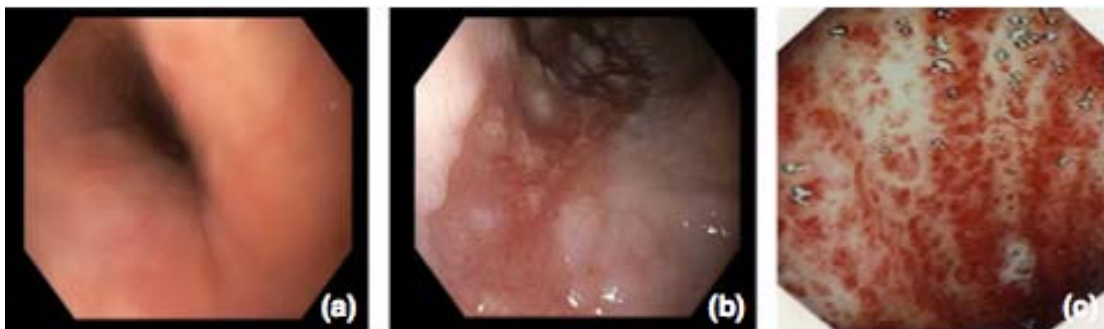
**L'atteinte oesophagienne** (Figure 48) est la plus fréquente. Elle est précoce voire révélatrice. Dans la cohorte EUSTAR, environ deux tiers des patients ont signalé des symptômes oesophagiens (44). Il s'agit le plus souvent d'une atteinte du bas œsophage avec une hypotonie du sphincter inférieur. Les signes cliniques sont variés (brûlures sternales, odynophagies, pyrosis, toux) mais le RGO et la dysphagie sont les plus fréquents. Elle peut se compliquer d'œsophagite peptique, d'ulcération, de sténose œsophagienne et d'endobrachyœsophage (5,49). L'examen de référence est la manométrie oesophagienne. Elle montre une diminution de la contractilité oesophagienne au niveau des 2/3 inférieurs avec une disparition du péristaltisme et une hypotonie du sphincter oesophagien inférieur (204).

**L'atteinte gastrique** est moins connue mais semble cependant fréquente.

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques : nausées, vomissements, épigastralgies, satiété précoce.

La gastroparésie est associée à une malnutrition et aggrave le RGO.

Une atteinte gastrique à type d'estomac pastèque (Figure 48c) est également fréquente, se manifestant par une altération de l'état général, anémie ferriprive ou une hémorragie digestive (205).



**Figure 48 :** Anomalies endoscopiques au cours de la ScS (a) sténose oesophagienne, (b) œsophage de Barret, (c) estomac pastèque (203).

L'atteinte de l'intestin grêle est considérée comme rarement symptomatique. L'altération de la motilité intestinale peut entraîner une surcroissance de bactéries dans l'intestin grêle (SIBO), provoquant ainsi une malabsorption avec vomissements, ballonnements, douleurs abdominales et diarrhée, contribuant à un état de malnutrition important (36).

La dilatation, l'atonie et le retard de transit de l'intestin grêle prédisposent à la pseudo-obstruction, qui peut être aiguë ou chronique (206).

Les diverticules jéjunaux se développent en raison de la protrusion de la paroi intestinale aux points d'atrophie musculaire. Bien qu'asymptomatiques, ils peuvent parfois se perforer ou entraîner une pullulation bactérienne (203).

L'atteinte du colon est fréquente, sa prévalence est estimée à 50 %. Le maître symptôme est la constipation par inertie colique. On peut également observer des phénomènes de fausses diarrhées sur fécalomes. Les complications à long terme peuvent inclure la pseudo diverticulose, les ulcérations, le volvulus et très rarement la perforation ou l'infarctus (207,208).

Une autre complication à ne pas méconnaître est la pneumatose cystoïde intestinale, qui est caractérisée par des kystes radio transparents dans la paroi intestinale causés par la présence d'air dans la sous-muqueuse ou la sous-séreuse. On pense que l'altération de la motilité intestinale entraînant une surcroissance bactérienne, des dommages ischémiques et une atrophie des muqueuses contribuent à sa pathogénèse. La pneumatose cystoïde intestinale est un diagnostic rare qui, lorsqu'il est associé à la ScS, est considéré comme un signe de mauvais pronostic. Une étude généralisée a révélé que le côlon était le plus souvent touché dans 46% des cas, suivi de l'intestin grêle (27%). Habituellement asymptomatiques, ces kystes peuvent se rompre occasionnellement et provoquer un pneumo-péritoine spontané bénin (209-211).

**L'atteinte ano-rectale** présente des symptômes d'allure banale à type d'alternance de diarrhée et de constipation. Progressivement, peut apparaître une incontinence anale modérée pouvant devenir de plus en plus invalidante. A terme, le risque est la survenue d'un prolapsus (172).

**L'atteinte hépatique** est relativement rare. Il existe une fréquence accrue de survenue de cirrhose biliaire primitive au cours de la sclérodémie systémique. Il s'agit du Syndrome de Reynolds .En général, le diagnostic de sclérodémie est connu quand celui de cirrhose biliaire primitive est posé. Le pronostic est celui de la cirrhose : hypertension portale, insuffisance hépato-cellulaire (172).

**L'atteinte du pancréas:** Les preuves cliniques d'une implication du pancréas dans la ScS sont rares. Cependant, bien qu'elle soit généralement attribuée au SIBO, la malabsorption dans la ScS peut également être causée par une insuffisance pancréatique exocrine. Des cas d'infarctus pancréatique mortel et de pancréatite hémorragique aiguë secondaire à l'occlusion d'artères pancréatiques de taille moyenne ont également été décrits (203).

Dans notre série, l'atteinte digestive était présente dans 64.1% des cas, plus fréquente dans la forme limitée que diffuse (73% vs 61%). Elle est dominée par l'atteinte gastro-oesophagienne et intestinale (Tableau L). Ces résultats concordent globalement avec les données de la littérature, rapportant des valeurs entre 50-90% (71). L'automédication et la

prescription systématique des inhibiteurs de pompe à protons pourraient être à l'origine d'une sous estimation de sa fréquence dans le contexte marocain.

Nous avons relevé un cas d'atteinte hépatique (1.6%). Il s'agissait d'un syndrome de Reynolds (association d'une ScSI + cholangite biliaire primitive stade II à la PBH chez une patiente de 53ans). Nos résultats sont relativement proches des séries de Corpechot, et al (1%) , Gershwin, et al (2%), Assassi, et al (2%), et David, et al (2.5%) (212-217)

L'atteinte pancréatique quant à elle était absente dans notre étude.

**Tableau L: Fréquence des manifestations digestives au cours de la ScS selon les séries.**

	Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
<b>Manifestations cliniques</b>	Reflux gastro-oesophagien	32.8	32.7 (27) 73 (145) 14-71% (218-220)
	Dysphagie	18.8	14.3 (221) 21.2 (27) 23 (145) 24-82% (220,222,223)
	Trouble de transit	15.6	15.4 (27) 17.8 (145)
	Syndrome occlusif	1.7	1.9 (27) 2-10 (224)
	Hémorragie digestive	1.7	1.9 (27) 15.2 (225)
<b>FOGD</b>	Gastrite	65	72.2 (27) 92 (226)
	⇒ Estomac pastèque	0	5.7-14 (227) 9 (224)
	Oesophagite	35	27.8 (27) 32.2 (221) 36(228) 37.6 (220) 58.8 (145)
	⇒ Compliquée d'oesophage de barret et/ ou ulcération	4.7	2 (229) 6.8 (221) 9.6-12.7(220,230,231)

### **3. Manifestations respiratoires:**

Les manifestations respiratoires de la ScS sont fréquentes, diverses et quelque fois intriquées (170). Elles sont le plus souvent en rapport avec une PID, ou une HTAP, qui aujourd'hui sont considérées comme les deux premières causes de décès au cours de cette maladie (232).

Cependant, des manifestations pulmonaires plus rares peuvent survenir comme une embolie pulmonaire, une pneumopathie d'aspiration, un pneumothorax, une pneumopathie médicamenteuse, ou même un cancer pulmonaire.

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

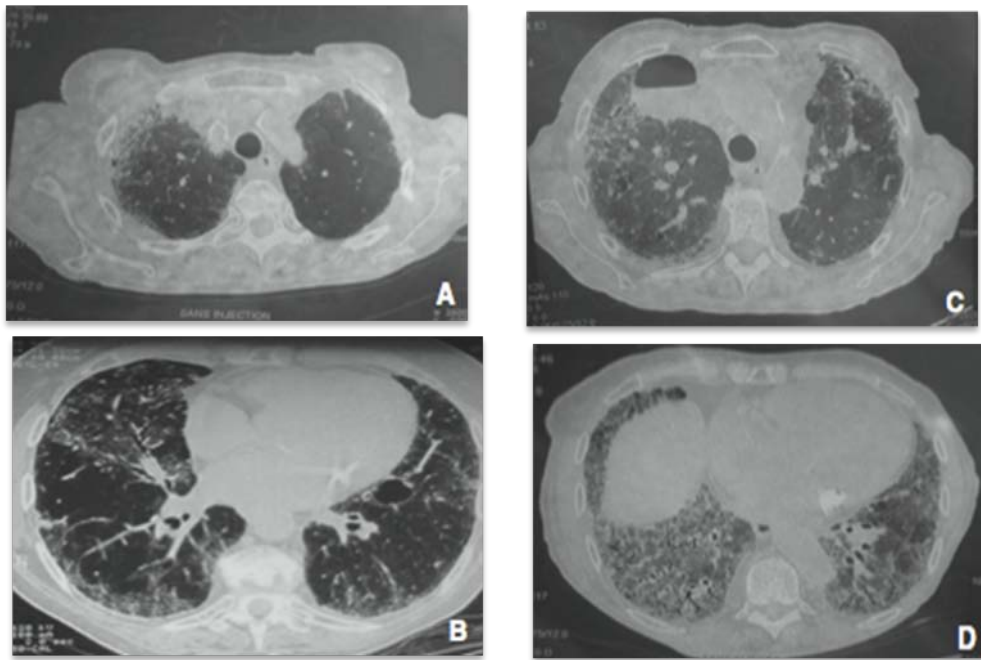
La PID est une des atteintes viscérales les plus fréquentes de la ScS (Jusqu'à 90% des patients atteints de ScS présenteront des signes de PID à la TDM ou à l'autopsie) (233,234). C'est la première cause de mortalité, représentant 33 % des décès liés à la ScS (235).

Elle se développe généralement dans les 5 premières années suivant le diagnostic de ScS, soulignant la nécessité d'un dépistage précoce (78). Elle survient plus fréquemment au cours des formes diffuses de la maladie, à fortiori en présence d'anticorps anti-topoisomérase I (167).

Initialement asymptomatique, la PID se révèle par une dyspnée à l'effort, une toux sèche, une asthénie importante avec des crépitants basithoracique à l'auscultation (236).

La radiographie standard du thorax peut être normale en début d'évolution. Elle doit toujours être complétée par une TDM thoracique haute résolution qui, associée aux explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et à la DLCO (Diffusion Capacity of the lung for Carbon Monoxyd), sont les seuls examens permettant de dépister la pneumopathie fibrosante de manière précoce (172).

La TDM-HR (Figure 49) peut montrer des micronodules pulmonaires ou sous-pleuraux, des images linéaires ou réticulaires, intra-lobulaires ou septales, des hyperdensités dites en verre dépoli et des images en rayon de miel ainsi que des bronchectasies par traction. Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la ScS mais leur association à d'autres signes de la maladie permet d'orienter vers une origine sclérodermique. (172)



**Figure 49:** Aspect de fibrose pulmonaire diffuse à la TDM-HR

- A. Aspect de verre dépoli, épaissement des septa dans le lobe supérieur droit.
- B. Fibrose débutante en rayon de miel, bronchiectasies, bulle d'emphysème paracardiaque.
- C. Aspect en verre dépoli diffus des deux champs pulmonaires, épaissement des septa, bronchiectasies, réticulations lobulaires et abcès du lobe moyen droit
- D. Fibrose mutilante étendue avec bronchiectasies de traction aux deux bases.

Cet examen peut être également utile à visée pronostique. En effet, Goh et al. ont constaté que l'étendue de la maladie mesurée par TDM-HR pourrait être prédictive de l'apparition d'anomalies aux EFR et donc de la survie. Ainsi, on peut classer les patients en deux groupes:

- Ceux ayant une atteinte minime du parenchyme pulmonaire (< 20 % du parenchyme atteint)
- Ceux ayant une atteinte étendue (> 20 % du parenchyme atteint) (Figure 8D), forme associée à un risque accru de décès (237).

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) et la biopsie pulmonaire n'ont d'intérêt que dans les situations de doute diagnostique comme la suspicion d'une infection respiratoire, chez des patients immunodéprimés.

Dans notre étude, l'atteinte respiratoire était dominée par la PID. Parmi nos patients, 32.8 % présentaient une PID, rejoignant les séries de Nasser, et al. (34%) et Belhadj, et al. (34.2%) (238,239). Une forme diffuse de la ScS était retrouvée dans 76.2%. L'enquête immunologique avait retrouvé des anticorps anti-SCL 70 dans 81 % des cas. Nos résultats concordent avec les données de la littérature (27,167,183,235,240,241) (Tableau LI).

### **3.2.Hypertension artérielle pulmonaire:**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est le volant vasculaire de l'atteinte pulmonaire de la sclérodémie. L'HTAP est définie par l'existence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25mmHg au repos ou à 30mmHg à l'effort (183). Récemment, le 6e Symposium mondial sur l'hypertension pulmonaire a proposé de redéfinir le seuil diagnostique à PAPm  $\geq$  20 mmHg au cathétérisme cardiaque droit (11,242).

Elle touche environ 15% des patients atteints de ScS, avec une prévalence plus élevée chez les patients atteints de ScSI (78,243).

L'apparition d'une HTAP au cours de la ScS est une complication dramatique avec un pronostic plus sombre qu'au cours de l'HTAP idiopathique (244,245). La survie à 3 an des HTAP associées à la ScS est de l'ordre de 60% contre 77% dans les formes idiopathiques (246) .

Dans la pratique clinique, il est important de reconnaître les facteurs de risque associés à la survenue d'une HTAP chez un patient sclérodermique (169,233,247-251):

- L'âge avancé (> 65 ans)
- L'appartenance ethnique afro-américaine
- L'apparition tardive et l'évolution prolongée de la maladie (>10 ans)
- La présence de télangiectasies ou d'anomalies à la capillaroscopie du pli des ongles
- Taux de NT-proBNP élevé
- Ratio CVF/DLCO > 1,6
- La présence d'anticorps anti-centromère, anti-phospholipides et anti ARN polymérase I.

La physiopathologie de l'HTAP compliquant une ScS résulte d'une vasoconstriction artériolaire, d'un remodelage vasculaire (prolifération endothéliale), de thromboses in situ, et de mécanismes inflammatoires et auto-immuns.

La première manifestation clinique de l'HTAP est une dyspnée d'effort. Les syncopes, hémoptysie et dysphonie (dans le cadre d'un syndrome d'Ortner) constituent des signes de gravité. L'examen clinique peut révéler un souffle systolique d'insuffisance tricuspide ou diastolique d'insuffisance pulmonaire, un éclat du B2, et des signes d'insuffisance cardiaque droite. Cependant, la majorité des patients qui développent une HTAP associée à une connectivite sont peu symptomatiques, ce qui conduit à un retard diagnostique important.

Étant donné la forte prévalence de l'HTAP chez les patients atteints de ScS, un dépistage annuel est recommandé (234). Différents algorithmes ont été proposés qui intègrent les résultats de l'échocardiographie, la présence de symptômes, la spirométrie et le bilan biologique (252–254). Lorsqu'ils sont utilisés, ils améliorent la survie (255).

La Société européenne de cardiologie et celle de pneumologie recommandent une échocardiographie annuelle, suivie d'un cathétérisme cardiaque droit s'il y a une élévation de la vitesse du jet de régurgitation tricuspide ou d'autres paramètres échocardiographiques suggérant une HTAP (252–256).

L'algorithme DETECT comporte deux étapes (254):

- La première étape utilise les facteurs de risque d'HTAP pour déterminer la nécessité d'une échocardiographie.
- La seconde utilise des caractéristiques échocardiographiques pour déterminer la nécessité d'un cathétérisme cardiaque droit (Gold standard).

L'algorithme de l'Australian Screening Interest Group recommande un cathétérisme cardiaque droit si le NT-proBNP > 210 pg/ mL ou si le DLCO < 70 % de la DLCO prédite, avec un rapport FVC/DLCO >1.8 (257).

Ces trois algorithmes ont une sensibilité et une spécificité similaires (234). Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit. Le diagnostic d'HTAP a été retenu sur la base des données de l'échocardiographie. L'HTAP était relevée chez 14% des patients, rejoignant les séries de Lamzef, et al (14%), Joulal et Admou (14.3%) et Nihtyanova, et al

(15%) (27,127,243). Contrairement aux données de la littérature (39,78,258), l'HTAP était plus fréquente dans les formes diffuses chez nos patients.

Cette discordance pourrait être due à un biais de sélection. En effet, le bilan a été réalisé uniquement chez les sujets symptomatiques, ce qui peut être responsable d'une surestimation de la prévalence de l'HTAP dans les formes diffuses chez nos patients.

**Tableau LI: Fréquence des manifestations respiratoires au cours de la ScS selon les séries**

	Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
Manifestations cliniques	Dyspnée	45.3	40.4 (27) 52 (127) 63 (259)
	Toux	15.6	11.5 (27) 13.2 (239) 18.2 (260)
	Râles crépitants	14.1	15.4 (27) 5.2 (260)
TDM thoracique	Pneumopathie interstitielle	68.9	65.7 (27) 70(260) 72(259)
	Fibrose pulmonaire	35.6	20 (260) 21.9 (157) 26 (259) 31.4 (27) 33.3 (261)
EFR	Syndrome restrictif	51.6	33.8 (260) 35.6 (157) 41.5 (127) 66.7 (262) 76 (259)
Echocardiographie	HTAP	14	7.8 (260) 10 (245) 14 (127) 14.3 (27) 15 (243) 16.4 (157) 18.8 (139) 30 (145)

#### **4. Manifestations cardiaques:**

Les atteintes cardiaques au cours de la ScS sont fréquentes. En revanche, seuls 10 à 30% des patients sont symptomatiques (263,264) avec alors un pronostic péjoratif (mortalité à 2 ans estimée à 60% dans ce cas)(265).

Le plus souvent, cette atteinte cardiaque est secondaire à l'HTAP, à la fibrose pulmonaire ou à l'hypertension artérielle d'origine rénale (5). Cependant, une atteinte cardiaque spécifique de la sclérodémie est possible. Le cœur serait directement endommagé, principalement par des lésions d'ischémie-reperfusion répétées (phénomène de Raynaud cardiaque), une microcirculation altérée, une inflammation et une éventuelle fibrose focale irréversible, entraînant une insuffisance cardiaque et des arythmies (266).

La ScS peut conduire à des atteintes myocardiques, péricardiques, des troubles du rythme ou de conduction et plus rarement des valvulopathies (267).

Ces différentes atteintes cardiaques sont principalement dépistées par l'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque bidimensionnelle, l'IRM cardiaque, l'enregistrement électrocardiographique des 24heures et un dosage des peptides natriurétiques (5,268).

Dans notre série, les atteintes cardiaques étaient présentes dans 37.5% des cas, dominées par les troubles de conduction et les troubles du rythme. Les valvulopathies étaient relevées chez 4 patients (8%), ce qui reste inférieur aux données de la littérature où leur fréquence variait entre 9.5% et 38%. Quant à l'épanchement péricardique, il était présent chez 5 patients (10%), concordant avec les différentes séries internationales (8.6-41%)(Tableau LII).

**Tableau III : Fréquence des manifestations cardiaques retrouvées au cours de la ScS selon les séries.**

	Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
ECG	Troubles de conduction	18.2	11 (44) 18.5 (27) 18.9 (269) 27.7 (270)
	Troubles du rythme	12.1	14.8 (27) 10.6 (271) 30.2 (269)
	Hypertrophie ventriculaire gauche	6.1	4.3 (271) 7.4 (27) 10.6 (272) 22.6 (273)
Echocardiographie	Valvulopathies	8	9.5(27) 10.6 (271) 12-38 (274)
	Epanchement péricardique	10	8.6 (44) 15 (275) 37 (272) 41 (276)
	Diminution de la FEVG	10	5.4 (277) 7(275) 12 (278)

## 5. Manifestations musculosquelettiques :

Les patients sclérodermiques ont fréquemment des atteintes articulaires inflammatoires, osseuses (déminéralisation, acro-ostéolyse), tendineuses (frictions tendineuses, ténosynovite) et musculaires (myalgies, faiblesse musculaire, myosite), pouvant altérer considérablement leur qualité de vie (49,85).

### 5.1. Atteinte musculaire :

La prévalence de l'atteinte musculaire varie de 5 à 96% selon les études, du fait de l'utilisation de critères diagnostiques différents (279). Elle peut se manifester par de simples

myalgies ou une faiblesse musculaire à prédominance proximale (160). Ces atteintes surviennent essentiellement dans les formes diffuses de la maladie (280,281). Dans d'autres cas, il peut s'agir d'une authentique polymyosite dans le cadre d'un syndrome de chevauchement. Les anticorps anti-pm-Scl étant assez caractéristiques de cette entité.

Dans notre série, l'atteinte musculaire était retrouvée dans 25% des cas, dominée par les myalgies (20.3%). Un syndrome myogène a été mis en évidence dans 12.5% des cas. Une élévation des enzymes musculaires a été notée chez 26% des patients ayant bénéficié du dosage (Tableau LIII).

Aussi, les atteintes musculaires dans le cadre d'un syndrome de chevauchement étaient les plus fréquentes, avec une prévalence de 36%.

**Tableau LIII : Fréquence des manifestations musculaires au cours de la ScS selon les séries.**

Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
Myalgies	20.3	21.2 (27)
		21.4 (145)
		20-86(280)
Elevation des enzymes musculaires	26	33.3(27)
		6-100(281)

#### **5.2. Atteinte ostéoarticulaire :**

L'atteinte articulaire touche 46 à 97% des patients atteints de ScS (282). Elle se déroule en trois stades: un stade initial inflammatoire, suivi d'une fibrose entraînant une rétraction des doigts (Figure 50), puis un stade terminal d'acro-ostéolyse (49).



**Figure 50 : Rétraction digitale avec signe de la prière.**

Des arthralgies peuvent accompagner les premiers signes de ScS dans 50% des cas. Elles atteignent les grosses et petites articulations de façon bilatérale (49).

Les crissements tendineux seraient liés à des dépôts de fibrine à la surface des gaines tendineuses et du fascia sus-jacent (283). Ils sont plus fréquents chez les patients atteints de ScSd (148). Dans la cohorte EUSTAR, la prévalence des crissements tendineux, des synovites et des rétractions articulaires étaient respectivement de 11,16 et 31% (284). L'atteinte articulaire était associée à une maladie plus sévère. Les patients ayant une ScSd avec des crissement tendineux avaient plus de risque de faire une crise rénale sclérodermique, ainsi que des complications cardiaques et digestives (285).

La radiographie des mains est l'examen le plus fréquemment demandé. Il permet de mettre en évidence plusieurs anomalies, à savoir les calcifications sous cutanées, l'acro-ostéolyse avec résorption des houppes phalangiennes (Figure 51), la déminéralisation osseuse et pincement de l'interligne articulaire notamment des IPP et MCP.



**Figure 51** : Acro-ostéolyses (flèche rouge) avec résorption des houppes phalangiennes à la radiographie de la main.

Certaines études récentes ont souligné l'intérêt potentiel des nouvelles méthodes d'imagerie comme l'échographie et l'IRM pour améliorer l'évaluation de l'atteinte articulaire dans la ScS (268). Elhai, et al. (286) ont montré que les synovites et ténosynovites étaient plus fréquemment détectées

par échographie (46% et 27% respectivement) que par l'examen clinique (15% et 6% respectivement). Les synovites étaient la plupart du temps modestement inflammatoires alors que les ténosynovites étaient associées à des anomalies inflammatoires et fibreuses.

Dans notre série, 87.5% des patients présentaient une atteinte ostéoarticulaire. Cette dernière était légèrement plus fréquente dans les formes diffuses que limitées (87% et 82% respectivement). Les arthralgies étaient les principales plaintes de nos patients (81.3%). La déminéralisation osseuse était retrouvée chez 61.3% des patients ayant bénéficié d'une radiographie de la main (19/31). Ce qui reste largement supérieur aux données de la littérature (Tableau LIV).

La forte prévalence de la déminéralisation dans notre étude, pourraient être expliquée par un déficit en vitamine D qui est fréquemment retrouvé dans notre contexte, ou une ostoporose vu l'âge de nos patients. L'acro-ostéolyse était notée dans 38.7% des cas, rejoignant les différentes séries internationales (27,188,287-291), où leur fréquence variait entre 20 et 40%.

**Tableau LIV : Fréquence des manifestations ostéoarticulaires au cours de la ScS selon les séries.**

	Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
Manifestations cliniques	Arthralgies / Arthrites	81.3	82.7(27) 23-81 (280) 38-97 (176,282,291) 96.3 (288)
	Rétractions digitales	14.1	17.3 (27) 22.2 (288) 27 (188)
	Raideur articulaire	18.8	21.2 (27) 53.7 (288)
Manifestations radiologiques	Déminéralisation	61.3	23 (188) 42 (291)
	Acro-ostéolyse	38.7	19.6 (292) 20-40 (27,188,287-291)
	Calcifications sous cutanées	12.9	11.9(292) 12 (27) 20.4 (288) 23 (188)

## 6. Atteinte rénale :

La crise rénale sclérodémique, auparavant responsable de plus de la moitié des évolutions mortelles de la ScS, concerne aujourd'hui moins de 5% des patients depuis l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (167). Néanmoins, sa mortalité reste élevée, estimée de 15% à 50% (293).

Elle se traduit cliniquement par l'apparition d'une hypertension artérielle maligne avec une insuffisance rénale oligoanurique.

Plusieurs facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodémique sont identifiés (294):

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

Son diagnostic est généralement facile associant des critères cliniques et biologiques proposés par Steen, et al (295) (voir annexe 3). La biopsie rénale n'est nécessaire qu'en cas de doute diagnostique.

D'autres types d'atteintes sont possibles et plus fréquents : une protéinurie isolée, un syndrome néphrotique, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale débutante (49).

Dans notre étude, l'atteinte rénale a été retrouvée chez 4 patients (6.3%). La crise rénale sclérodémique a été retenue chez 1.6% des patients, rejoignant les données de la littérature où sa fréquence est estimée à 1.6–5.3% (277,296,297). Cependant, d'autres études ont rapporté des chiffres plus élevés (10%) (294).

Les autres atteintes incluaient un syndrome néphrotique impur (1.6%), une protéinurie isolée (1.6%) et une insuffisance rénale débutante (1.6%).

## **7. Atteinte neurologique:**

L'atteinte neurologique centrale n'est pas décrite dans les grandes séries étudiant les atteintes viscérales de la ScS (94,298,299), et jusqu'à très récemment la ScS était réputée d'épargner le système nerveux central (SNC). En effet, les manifestations neurologiques cliniques liées à une atteinte du SNC sont très rares au cours de la ScS (300), bien que connues de longue date. Les plus fréquentes sont les céphalées, les crises comitiales et les atteintes des fonctions supérieures (94). Les cas de vascularite cérébrale rapportés sont exceptionnels (300,301).

Toutefois, des études d'imagerie médicale récentes remettent en cause cette donnée et les progrès de l'imagerie médicale laissent supposer que la ScS atteindrait de manière non exceptionnelle le SNC (302,303). En effet, Terrier, et al.(304) ont retrouvé des lésions de leucoaraïose modérée à sévère chez 73% des patients. D'autres études ont rapporté des hypersignaux de la substance blanche à l'IRM chez près de 70% des patients (302,305,306). Par ailleurs, des calcifications cérébrales ont été observées à la TDM chez des patientes sclérodermiques (304,307). Elles étaient aussi observées au niveau médullaire et paramédullaire (302,308-310).

L'atteinte neurologique périphérique varierait entre 0% et 18% (176,311-314). Dernièrement, Paik et al.(315) ont retrouvé prospectivement une prévalence de 28%. Dans la méta-analyse publiée en 2013 par Amaral, et al.(316), les manifestations les plus fréquemment décrites étaient les neuropathies trigéminales (16.5%), les polyneuropathies (14.3%) et les syndromes canaux (6.6%).

De plus, les manifestations psychiatriques à type d'anxiété et de dépression sont fréquentes au cours de la ScS, même si la prévalence est variable selon les études et les tests utilisés (200,317).

Dans notre série, l'atteinte neuropsychiatrique était présente dans 32.8% des cas, rejoignant les données de la littérature où la prévalence de cette atteinte variait de 0% et 40% (176,312,313,318,319) (Tableau LV).

**Tableau LV : Fréquence des manifestations neurologiques au cours de la ScS selon les séries.**

Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
Céphalées	3.1	23.3 (316) 45 (311)
Crise comitiale	1.6	8.8 (320) 10 (311) 13.6(316)
Neuropathie sensitivo-motrice	9.4	12 (311) 14.3 (316)
Dépression	4.7	3.8 (27) 17- 65(321-332) 73.2 (316)

## 8. Autres atteintes :

### 8.1. Atteinte thyroïdienne :

Au cours de la ScS, l'atteinte thyroïdienne reste de loin l'endocrinopathie la plus fréquente, mais souvent sous estimée du fait qu'elle soit infra-clinique. En effet, Molteni, et al.(333) ont rapporté qu'un nombre considérable de patients atteints de sclérodémie présente des anticorps anti-thyroïdiens sans présenter des signes de dysthyroïdie. Dans une étude menée par Gordon, et al. 7 cas d'hypothyroïdie (25%) ont été relevés dont 3 seulement étaient symptomatiques, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique (334).

Dans notre série, l'atteinte thyroïdienne a été mise en évidence chez 7 patients, soit 10.9 %, ce qui est inférieur aux données de la littérature (19.4 à 44.4%) (335-337).

## **8.2. Les anomalies biologiques :**

### **a. Anémie:**

L'anémie hypochrome microcytaire, peut être le signe d'un saignement occulte sur atteintes digestives (notamment estomac gastropathies ou œsophagites compliquées) (338-340), tandis qu'une anémie macrocytaire peut signaler l'insuffisance médullaire secondaire au processus fibrotique, un déficit en vitamine B9 ou B12 par syndrome de malabsorption ou survenir secondairement aux traitements immunosuppresseurs (27,341). La présence de schizocytes au niveau du frottis doit faire craindre une microangiopathie, probable témoin d'une crise rénale sclérodermique (342).

Dans notre série, une anémie a été retrouvée dans 40.6% des cas, rejoignant les données de la littérature où sa prévalence variait entre 25% et 57.4% (27,343,344).

### **b. Syndrome inflammatoire :**

La vitesse de sédimentation et le taux de CRP restent généralement normaux au cours de la ScS, malgré l'implication des phénomènes inflammatoires dans la pathogenèse de la ScS (27). Leur élévation a été corrélée à l'activité et sévérité de la maladie, à l'atteinte pulmonaire avancée et à un faible taux de survie (345).

Le syndrome inflammatoire était prédominant dans notre série. La VS s'est révélée anormale dans 67.2 %, contrastant avec les données de la littérature qui rapportent une fréquence de 38 % (345). D'autre part, l'élévation de la CRP a été rapportée chez 26.7 % des patients rejoignant les séries de Muangchan et al (25,7 % des cas) et Joulal, et Admou (25%)(27,345).

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

Les patients atteints de sclérodémie systémique ont un risque de cancer plus élevé que la population générale (346,347). Ce risque concernerait en particulier les cancers solides bronchopulmonaires et du sein (348,349), ainsi que les hémopathies malignes (350).

Les mécanismes physiopathologiques responsables de l'augmentation de la prévalence des néoplasies dans cette population sont multiples. Des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques, en particulier la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III ont été décrits (351,352). La fibrose atteignant les différents organes pourrait également favoriser l'oncogénèse. Enfin, certains traitements immunosuppresseurs utilisés dans la sclérodémie systémique peuvent être impliqués, comme par exemple le cyclophosphamide (353).

Dans notre série, nous n'avons relevé aucun cas de néoplasie que ce soit dans les antécédents ou au cours de l'évolution de leur maladie. Cela pourrait être expliqué par la faible taille de notre échantillon, la difficulté de réalisation d'un bilan exhaustif chez tous nos patients et la courte durée du suivi.

## **10. Diagnostic différentiel :**

La ScS peut être confondue avec plusieurs pathologies se présentant avec un durcissement de la peau (TableauLVI) (5,354).

**Tableau LVI : Etats sclérodermiformes et pseudo-sclérodermies.**

<b>Maladies apparentées à la sclérodémie</b>	<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>
<b>Scléroses avec gammopathie monoclonale</b>	• Scléroœdème de Buschke
	• Amylose « sclérodermie amyloïde »
	• POEMS syndrome
	• Scléromyxoœdème
<b>syndromes sclérodermiformes acquis localisés</b>	• Lipodermatosclérose
	• Syndrome carcinoïde
	• Porphyrie cutanée tardive
	• Rhumatisme fibroblastique
	• Iatrogènes
<b>Autres maladies</b>	• Fasciite palmaire -arthrite
	• Scléroœdème des diabétiques
	• Lymphomes cutanés
<b>Scléroses cutanées de l'enfant et gnodermatoses sclérodermiformes de l'adulte.</b>	• Fibrose systémique néphrogénique
	• Scléroœdème infantile
	• Syndrome de la peau cartonnée (stiff skin syndrome)
	• Phénylcétonurie
	• Syndrome de Winchester
	• Syndrome de Werner (progeria del'adulte)
	• Progeria de Hutchinson-Gilford
	• Acrogéria
	• Pachydermopériostose
	• Scléroatrophie de Huriez
• Poïkilodermie de Weary	

A la différence de la ScS, ces syndromes sclérodermiformes acquis localisés ou diffus sont cliniquement disparates, et le plus souvent marqués par une faible prévalence des atteintes systémiques extracutanées, l'absence de syndrome de Raynaud, d'anticorps antinucléaires et d'anomalies capillaroscopiques digitales (355).

## **11. Pronostic :**

Le pronostic de la ScS reste malheureusement médiocre, avec un taux de mortalité 2.7 fois supérieur à celui des témoins appariés selon le sexe et l'âge (351).

Ce pronostic varie en fonction de l'extension cutanée. En effet, Elhai, et al. (357) ont rapporté que le taux de mortalité était plus élevé dans la ScSd par rapport à la ScSI. Cela renforce la place du score de Rodnan comme facteur prédictif de l'évolution de la maladie. La base de données EUSTAR a récemment fait apparaître une diminution progressive du taux de mortalité standardisé dans le temps, mais cette baisse était liée à une chute globale de la mortalité dans la population générale (357,358).

Dans une étude menée par Tyndall, et al.(359), les décès en rapport avec la ScS (55%) étaient attribuables à la fibrose pulmonaire dans 35%, à l'HTAP dans 26%, à l'atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque ou arythmie) dans 26% également et à la crise rénale sclérodermique dans 4% des cas.

Une autre vaste étude réalisée dernièrement a confirmé que le sexe masculin, la survenue plus tardive de la maladie, le sous-type diffus, l'HTAP et la crise rénale sclérodermique sont des facteurs prédictifs de mortalité précoce (358,360).

Un score pronostic a été développé : score SCoPE (Annexe 4). Noté de 0 à 32, il prédit la survie à 3 ans avec une bonne précision sur la base d'un certain nombre de facteurs de risque tels que l'âge, le sous-type de la maladie, la présence de dyspnée et l'élévation du taux de CRP (357,358).

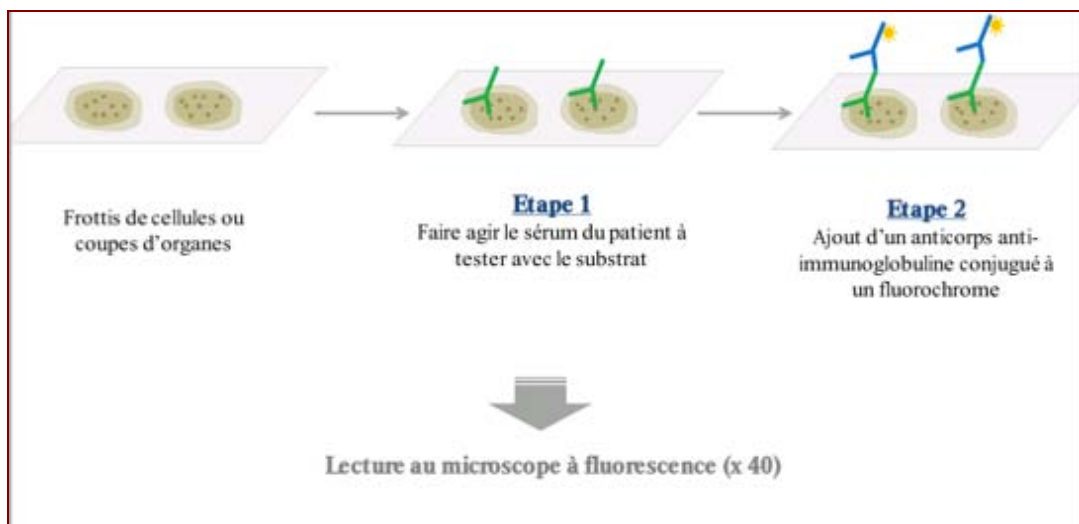
## **VIII. Profil immunologique de la sclérodémie :**

Différents auto-anticorps dirigés contre des composants cellulaires ont été mis en évidence dans le sérum des patients sclérodermiques. Le rôle pathogène de ces auto-anticorps dans la ScS n'est pas encore clairement identifié. Néanmoins, ils se révèlent fortement associés au phénotype clinique des patients constituant ainsi de véritables biomarqueurs diagnostiques et pronostiques de la maladie (361).

Des anticorps anti-nucléaires sont retrouvés dans plus de 90% des sérums de patients atteints de ScS. Habituellement dirigés contre des antigènes intra-cellulaires, leurs épitopes précis ne sont que partiellement connus. Certains sont très spécifiques de la ScS, notamment l'anticorps anti-topoisomérase I, et à ce titre ont été inclus dans les nouveaux critères ACR/EULAR 2013 de la ScS (33).

La détection des AAN passe par deux étapes:

- ⇒ La première étape consiste en un dépistage par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep2 (Figure 52). La dilution de dépistage s'effectue au 1/80. Les complexes Ag-Ac sont révélés avec un conjugué polyvalent anti-humain, marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine. L'aspect de fluorescence (homogène, nucléolaire, centrométrique, moucheté) permet d'orienter la spécificité antigénique à rechercher. Les sérums positifs doivent être titrés (2,362).



**Figure 52: Principe de l'IFI sur cellules Hep2(362).**

- ⇒ La deuxième étape est l'identification des AAN, en identifiant leurs cibles antigéniques. Différentes techniques peuvent être utilisées notamment l'immunodiffusion double, l'électrosynérèse, l'ELISA (Figure 53), l'immunodot (Figure 54) avec des antigènes purifiés ou recombinants et la technologie

Luminex. Les résultats sont largement tributaires de la qualité des extraits antigéniques utilisés. C'est pourquoi la caractérisation des cibles antigéniques des anti-nucléoles reste réservée à des laboratoires spécialisés (2).

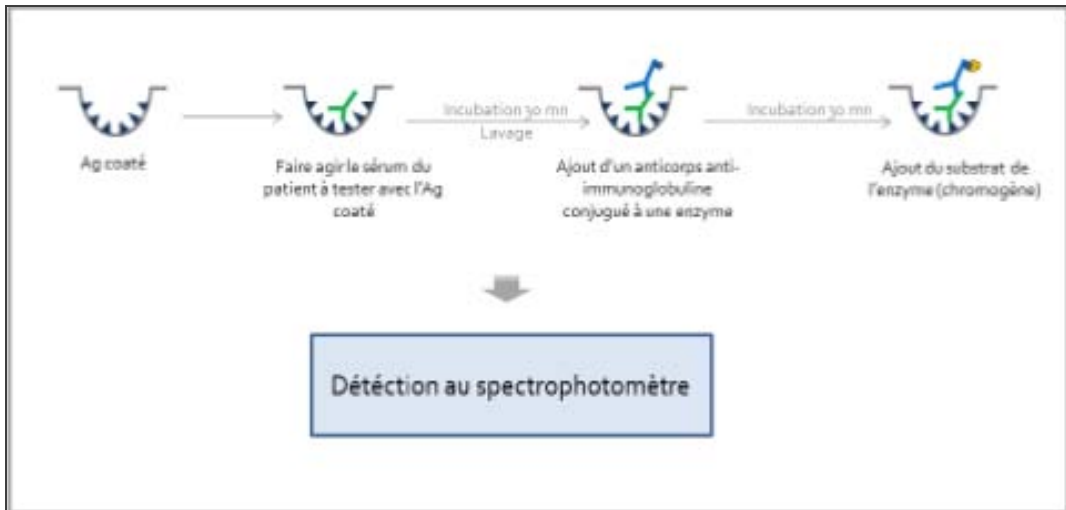


Figure 53 : Principe de la technique ELISA(362).

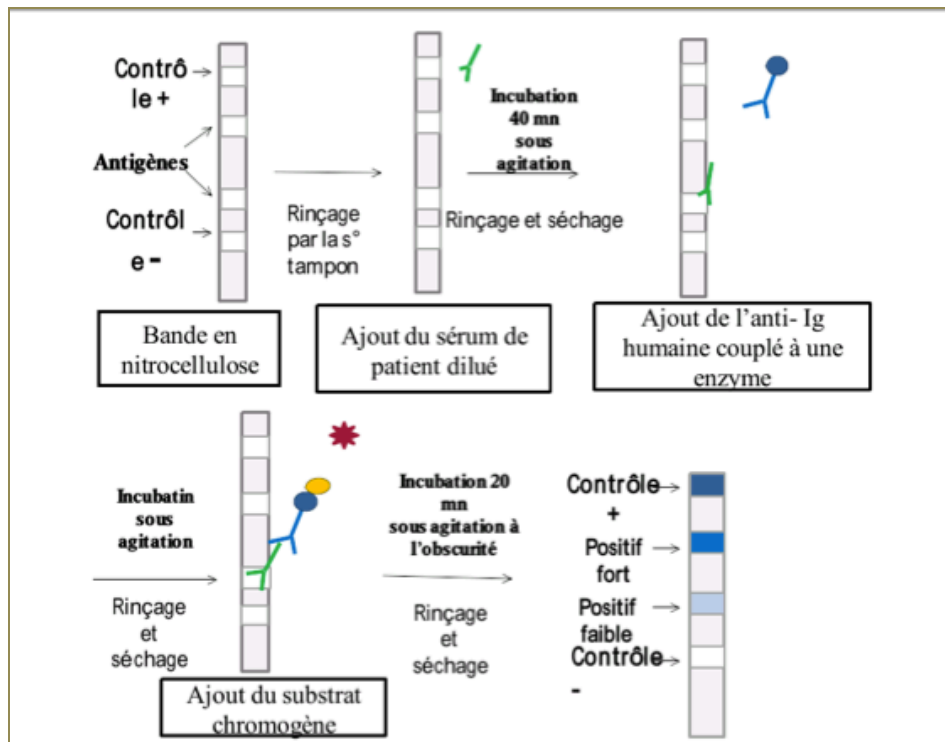


Figure 54 : Principe et mode opératoire de la technique ImmunoDot.

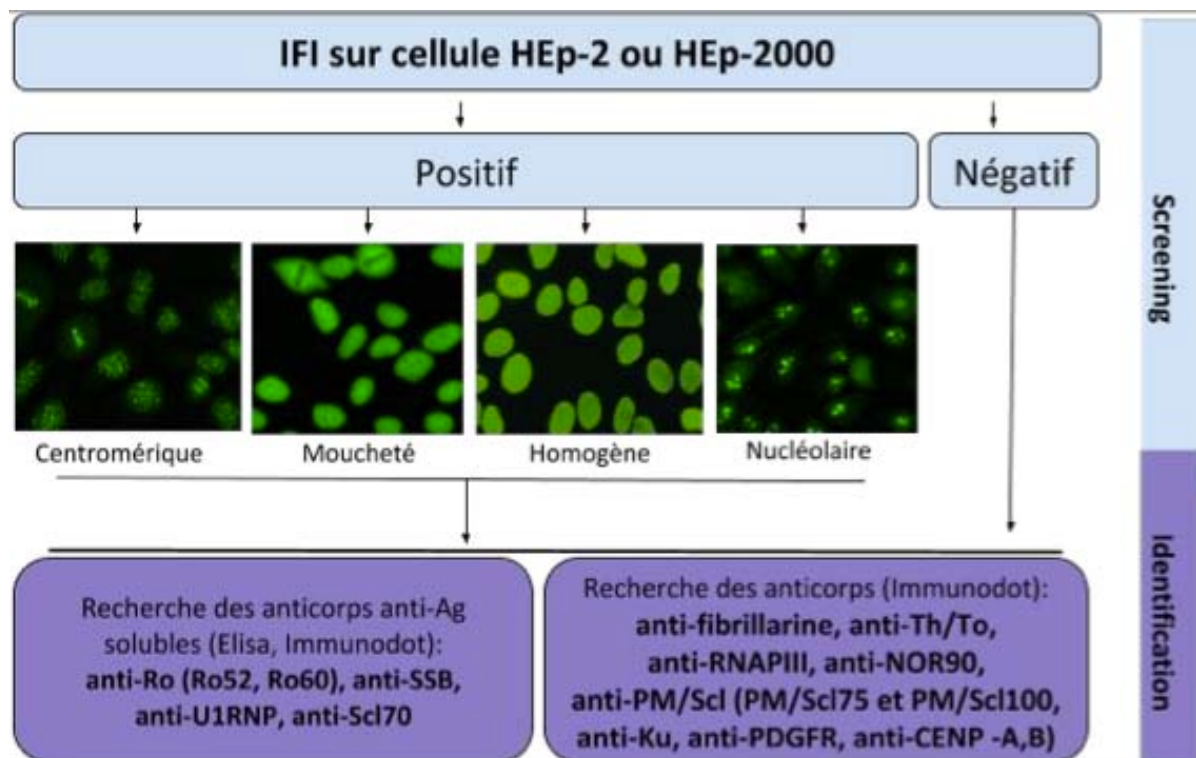


Figure 55 : Schéma récapitulatif de la procédure de détection des AAN(362)

Dans notre série, les AAN étaient présents dans 90.6% des cas, rejoignant les données de la littérature où leur prévalence variait entre 55 et 100% (Tableau LVII).

**Tableau LVII : Fréquence des AAN au cours de la ScS selon les pays.**

Auteur, année	Pays	Fréquence des AAN (%)
Meier, et al., 2012(44)	158 pays	93.4
Meyer, et al., 2007 (363)	USA	99.2
	France	98.4
Horimoto, et al., 2017 (101)	Brésil	94.4
Coral-Alvarado, et al., 2010 (364)	Colombie	87.5
Rodriguez-Reyna, et al., 2011 (365)	Mexique	100
Mierau, et al., 2011 (366)	Allemagne	94.2
Jacobsen, et al., 1998 (367)	Pays-bas	85
Ferri, et al., 2002 (94)	Italie	89
Hesselstrand, et al., 2003 (368)	Suède	84
Liaskos, et al., 2017 (251)	Grèce	97.7
Wang, et al., 2013 (143)	Chine	90.7
Pradhan, et al., 2014 (369)	Inde	85.5
Hamaguchi, et al., 2008 (142)	Japan	89
Sujau, et al., 2015 (370)	Malaisie	96.7
Patterson, et al., 2015 (141)	Australie	88.9
Tager, et al., 1999(4)	Afrique du sud	98
Braham, et al., 2003 (371)	Tunisie	80.6
Bani, et al., 2019 (372)	Tunisie	87
Bacha, et al., 2020 (362)	Algérie	95
Tahiat, et al., 2020 (373)	Algérie	92.7
Zinoun, et al., 2014 (139)	Maroc	72.2
Lamzef, et al., 2012 (127)	Maroc	55
Ikhelk et Amal, 2011 (145)	Maroc	60
Joulal et Admou, 2018(27)	Maroc	86.5
Ouda et Zinebi, 2019 (183)	Maroc	100
Notre étude	Maroc	90.6

A l'IFI, l'aspect moucheté des AAN était le plus fréquent dans notre étude, avec une fréquence de 56.9%. Cette observation a été rapportée par la majorité des études (Tableau LVIII), ce qui est à fortiori dû à la forte prévalence des anticorps liés à la ScS pouvant être responsables de cet aspect (ATA, anti-U1 RNP, anti-ARN polymérase III, anti-Ku, ...).

Ce qui est étonnant dans notre série, c'est la fréquence élevée de **l'aspect homogène**, noté dans 43.1% des cas. Cet aspect est généralement associé aux auto-anticorps ciblant les composants de la chromatine, rencontrés essentiellement au cours du LES (374). Ceci contraste avec la faible prévalence de ces spécificités autoanticorps chez nos patients. Une observation similaire a été relevée dans les études réalisées par Jacobsen, et al. (367) et Joulal et Admou (27) rapportant des fréquences de 43% et 47.2% respectivement. En ce qui concerne notre série, ceci peut être expliqué d'une part par la variété des aspects qui peuvent être associés aux ATA, notamment l'aspect moucheté, nucléolaire ou homogène (2,375). Et d'autre part, par la non recherche systématique des spécificités habituellement associées à l'aspect homogène (anticorps anti DNA natif, anti-histones, anti-nucléosome) chez tous les patients retenus.

**L'aspect nucléolaire** était retrouvé dans 37.9% des cas, pouvant orienter vers la présence d'anticorps anti-U3 RNP, anti-PM/Scl, anti Th/To, anti-ARN polymérase III et parfois même ATA.

**L'aspect centromérique**, n'a été mis en évidence que dans 3.4% des cas, ce qui peut être expliqué par la faible fréquence des anticorps anti-centromères dans notre contexte.

Quant aux **aspects mixtes**, ils ont été relevés dans 41.4% des cas. Les associations intéraissaient l'aspect moucheté, homogène et nucléolaire (Tableau LVIII). Les associations avec l'aspect centromérique sont rares dans la littérature (2%) (376). L'absence de cette entité dans notre série peut être expliquée par la faible prévalence des ACA, rendant la mise en évidence d'une telle association difficile.

**Tableau LVIII : Fréquence des différents aspects d'AAN observés à l'IFI selon les séries.**

Aspect	Tager, et al., 1999 (4)	Pradhan, et al., 2014 (369)	Patterson, et al., 2015 (141)	Raslan, et al., 2016 (376)	Joulal et Admou, 2018 (27)	Bacha, et al., 2020 (362)	Notre étude
Moucheté	39	63.9	27.3	26	55.6	21.1	56.9
Homogène	8	-	22.4	27	47.2	7.9	43.1
Nucléolaire	31	17	24.8	12	36.1	7.9	37.9
Centromérique	-	7.4	42	20	5.6	18.4	3.4
Mixte	19	2.1	-	14	41.7	39.5	41.4
=> Moucheté et nucléolaire	19	2.1	-	4	11.1	15.8	10.3
=> Moucheté et homogène	-	-	-	3	11.1	2.6	10.3
=> Nucléolaire et homogène	-	-	-	5	16.7	13.2	19
=> Homogène - moucheté-nucléolaire	-	-	-	-	2.8	2.6	1.8
Centromérique et moucheté ou nucléolaire	-	-	-	2	0	5.3	0

Deux grands types d'anticorps sont détectés dans la ScS:

- Des **anticorps spécifiques de la ScS**, dirigés contre des antigènes nucléaires, le plus souvent mutuellement exclusifs (anti-centomères, anti-topo-isomérase 1, anti-ARN polymérase III, anti-U3RNP, anti-Th/To, anti-U11/U12RNP, anti-RuvBL1/2) ;
- Des **anticorps associés à la ScS**, également dirigés contre des antigènes nucléaires, pouvant être présents dans d'autres maladies systémiques auto-immunes (anti-Ku, anti-Pm/Scl, anti-U1RNP, anti-SSA/Ro52, anti-SSA/Ro60, anti-SSB, anti-nucleophosmin, anti-NOR90, anti-Sm, anti-phospholipides, anti-nucléosome) (377).

Le tableau suivant regroupe les caractéristiques des principaux auto-anticorps détectés dans la ScS (2,378), ainsi que leur fréquence dans notre série (Tableau LIX). Les anticorps anti-topoisomérase I, étant le sujet de notre étude seront développés dans une section spécifique (IX).

**Tableau LIX : Principaux auto-anticorps associés à la ScS**

Auto-anticorps	Cible antigénique	Forme de la maladie	Associations cliniques	Aspect de fluorescence sur cellules Hep2	Fréquence selon les séries (%)	Fréquence dans notre étude (%)
ATA	ADN topoisomérase I	Diffuse	PID, crise rénale sclérodermique, UD précoces	Moucheté +++ +/- Nucléolaire +/- Homogène	9.4-42	44.6
ACA	CENP-A, B et C	Limitée	HTAP, UD tardifs	Centromérique	20-40	8.7
Anti-ARN polymérase III	ARN polymérase III	Diffuse	Haut risque de malignité, crise rénale sclérodermique, estomac pastèque	Moucheté +++ +/- Nucléolaire	11	-
Anti-U3 RNP	Fibrillarine	Diffuse / Limitée	PID, HTAP, crise rénale sclérodermique, fibrose myocardique, atteinte gastro-intestinale, myosite	Nucléolaire	4-10	-
Anti-U1 RNP	Ribonucléoprotéines	Limitée	Connectivite mixte, arthrite, myosite	Moucheté	6-7	23.3
Anti-Th/To	Complexes ribonucléoprotéiques ARNase P et ARNase MRP.	Limitée	PID, HTAP, myosite	Nucléolaire	2-5	-
Anti-NOR 90/hUBF	Protéine NOR90 (ou human upstream binding factor)	Limitée	Polyarthrite rhumatoïde, sd de Sjogren	Nucléolaire	4.8	-
Anti-U11/U12 RNP	Ribonucléoprotéines u11 et U12	Diffuse / Limitée	PID, HTAP	Moucheté	3	-
Anti-PM/Scl	Complexe de protéines nucléolaires et nucléaires de 110-120kDa	Limitée	Myosite, sd de chevauchement	Nucléolaire	2	28.6
Anti-Ku	Protéines de liaison à l'ADN (70-80kDa)	Limitée	Myosite, arthrites	Moucheté	1.5-5	6.7
Anti-	Double hexamère des	Diffuse	Myosite	Moucheté	1-2	-

RuvBL1/2	protéines RuvBL1 et RuBL2					
Anti-eIF2B	Protéine de 30kDa (sous unité 5)	Diffuse	PID	Moucheté cytoplasmique	1	-

A côté des AAN, d'autres auto-anticorps peuvent également être retrouvés au cours de la ScS, certains d'entre eux, même s'ils ne sont pas forcément spécifiques, sont impliqués dans la pathogénie de la ScS (Tableau LX).

**Tableau LX : Auto-anticorps potentiellement pathogènes dans la ScS(361,379,380).**

Auto-anticorps	Fréquence (%)	Rôle pathogène
Anti-fibroblastes	26-58	-Activation des fibroblastes in vitro - Induit un phénotype pro-adhésif et pro inflammatoire
Anti-fibrilline 1	>50	- Activation des fibroblastes in vitro - Stimulation du relargage de TGF- $\beta$ dans la MEC
Anti-MMP-1 et -3	49-52	-Inhibition de l'activité des collagénases MMP - Réduction du renouvellement de MEC
Anti-cellules endothéliales	44-84	-Induction de l'apoptose des cellules endothéliales in vitro - Stimulation du relargage de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes dans la microvascularisation
Anti-récepteur du PDGF	33-100	-Activation du récepteur du PDGF - Stimulation de la production de ROS et de collagène - Stimulation et différenciation des fibroblastes en myofibroblastes - Induction de fibrose cutanée in vivo
Anti-récepteur de l'angiotensine de type 1 et anti-récepteur de type A de l'endothéline 1	82-83	-Stimulation de la production de ROS et de collagène

## IX. Anticorps anti-topoisomérase I (ATA):

Les anticorps anti-topoisomérase I, également appelés anti-Scl-70, sont dirigés contre l'ADN topoisomérase I, qui sous sa forme native a un poids moléculaire de 100kDa avec un produit de dégradation de 70kDa qui est l'épitope majeur (381). La topo-isomérase I est une protéine basique non histone, associée à la matrice nucléaire dans le nucléoplasme, également présente dans le nucléole et dans les régions d'organisation du nucléole (NOR)(6). Sa fonction est de relaxer et décompacter la chromatine, jouant ainsi un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN (2).

Les ATA peuvent être détectés dans 9.4 à 71% des cas et sont hautement spécifiques de la ScS (378). En fonction de la méthode de laboratoire utilisée pour leur détection (immunodiffusion, immunoprécipitation, immunoblot, ELISA), la spécificité des ATA pour la ScS peut atteindre 99% (382). Néanmoins, leur sensibilité pour le diagnostic est de l'ordre de 43% (381). En IFI, ces Ac donnent généralement un aspect soit moucheté, soit mixte: homogène-nucléolaire ou moucheté-nucléolaire (Figure 56)(378).

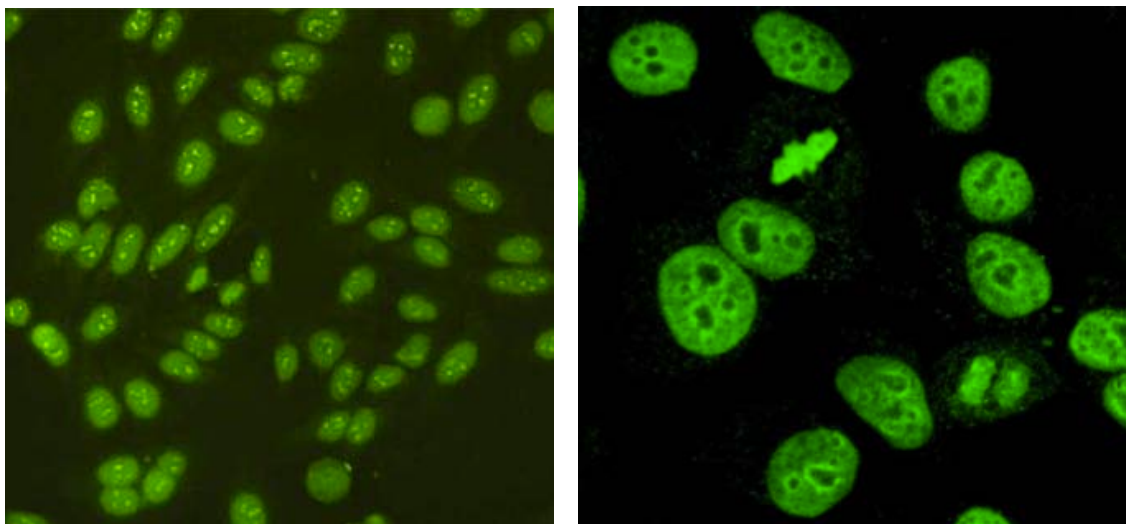


Figure 56: Fluorescence de l'ATA à l'IFI.

La coexistence d'anticorps anti-topoisomérase I et d'anticorps anti-centromères au cours de la ScS est rare ( $\leq 1\%$ ) (378,383-385). En effet, dans notre étude aucun cas n'a été relevé (0%).

Dans notre série, la prévalence des ATA était de 44.6%, se rapprochant des séries de Liaskos, et al.(41.2%), Braham, et al. (47.6%) et Aeschlimann, et al. (48%). Des prévalences supérieures ont été rapportées par des études asiatiques (87.5% en Thaïlande ; 62.7% en Inde et 59.9% en Chine) et iraniennes (71%). Tandis que des prévalences plus basses ont été observées aux pays scandinaves (9.4% en Suède ; 14% au Danemark), en Afrique Sub-saharienne (12.5%) et en Amérique (19.1% au Brésil ; 22.2% aux USA) (Tableau LXI).

La disparité observée entre ces différentes études peut être expliquée par plusieurs causes, dont les plus probables sont la susceptibilité génétique et les variations ethniques. En effet, les ATA ont été associés à HLA-DRB1, DQB1 et DPB1. Parmi ces marqueurs, DRB1\*11 était associé à l'ATA dans tous les groupes ethniques, tandis que HLA-DRB1\*1101 a été trouvé chez les Blancs et les Afro-Américains, HLA-DRB1\*1104 a été trouvé chez les Japonais et HLA-DRB1\*1502 chez les Blancs et les Hispaniques (386).

Les ATA étaient plus fréquents dans les formes diffuses (66.7%) que dans les formes limitées (27.3%), rejoignant ainsi différentes publications internationales (Tableau LXI). Ceci concorde également avec les publications rapportant une association directe entre la présence des ATA et la sévérité du score de Rodnan modifié (387), et celles considérant leur absence comme facteur prédictif de l'amélioration spontanée des atteintes cutanées (388).

Malgré l'association étroite entre les ATA et la fibrose cutanée diffuse ( $p=0.005$ ), 12% des ATA étaient mis en évidence chez des patients atteints de ScSI. De même, plusieurs auteurs ont rapporté des séries de patients à phénotype inversé (ATA+ et ScSI), avec des chiffres allant de 9.4 à 35.9% (12,27,143,389-391). Ces patients auraient un plus court délai entre l'apparition du phénomène de Raynaud et les autres manifestations de la maladie (378). De plus, ils présenteraient un risque élevé de PID, similaire à celui des patients ayant une ScSd avec ATA+ (389,392,393).

**Tableau LXI : Fréquence des anticorps anti-topoisomérase I selon les différentes séries.**

Séries, année	Pays	Fréquence (%)		
		globale	ScSd	ScSI
Meier, et al., 2012 (44)	158 pays	36.8	59.8	23.2
Steen, 2005 (392)	USA	22.2	31	13
Horimoto, et al., 2017 (101)	Brésil	19.1	-	-
<u>Rodriguez-Reyna</u> , et al., 2011 (365)	Mexique	28.1	45	15.2
Jacobsen, et al., 1998 (367)	Danemark	14	-	-
Hesselstrand, et al., 2003 (368)	Suède	9.4	-	-
<u>Aeschlimann</u> , et al., 1989 (394)	France	48	-	-
Mierau, et al., 2011 (366)	Allemagne	30.1	56.6	27.5
Liaskos, et al., 2017 (251)	Grèce	41.2	71.4	26.8
Ferri, et al., 2002 (94)	Italie	36	-	-
Wang, et al., 2013 (143)	Chine	59.9	64.4	53.3
Pradhan, et al., 2014 (369)	Inde	62.7	75.6	46.9
Foocharoen, et al., 2016 (391)	Thaïlande	85.7	89.6	76.3
Hamaguchi, et al., 2008 (142)	Japan	33	58.2	9.8
Sujau, et al., 2015 (370)	Malaisie	32.3	-	-
Poormoghim, et al., 2013 (393)	Iran	71	90.5	65.8
Erzer, et al., 2020 (126)	Afrique sub-saharienne	12.5	-	-
Bacha, et al., 2020 (362)	Algérie	34.2	-	-
Tahiat, et al., 2020 (373)	Algérie	50.7	78.6	39.8
Braham, et al., 2003 (371)	Tunisie	47.6	-	-
Chabchoub, et al., 2019 (395)	Tunisie	39.7	41	38.6
Bani, et al., 2019 (372)	Tunisie	52	-	-
Ikhelk et Amal, 2011 (145)	Maroc	33.3	42.8	33.3
Zinoun, et al., 2014 (139)	Maroc	35.9	-	-
Lamzef, et al., 2012 (127)	Maroc	18.5	-	-
Notre étude	Maroc	44.6	66.7	27.3

Les anticorps anti-topoisomérase I sont associés à un risque accru de PID, qui est actuellement la principale cause de mortalité dans la ScS (378). En effet, dans notre série la PID était présente chez 68% des patients ATA+ ( $p < 0.001$ ). Cette association a également été notée dans plusieurs études notamment algériennes (362,373), grecque (251), allemande (366) et japonaise (142).

Dans notre cohorte, la positivité des ATA était également corrélée à la présence d'une PID-HTAP ( $p=0.034$ ) mais pas à l'HTAP seule ( $p=0.272$ ), ce qui suggère que l'association rapportée pourrait s'expliquer par le fait que l'HTAP était secondaire à la PID chez ces patients. Liaskos, et al.(251) l'ont également souligné dans leur étude. Comparés à ceux atteints d'HTAP, ces patients (PID-HTAP) auraient un plus mauvais pronostic : taux de survie à 30 ans, estimé à 56% dans l'HTAP contre 35% dans la PID-HTAP (396).

Notre étude a également retrouvé une association significative entre l'ATA et les ulcérations digitales ( $p=0.024$ ), rejoignant ainsi plusieurs publications internationales (141,143,167,362,363,370,373,392).

D'autres atteintes sont liées aux ATA, notamment l'atteinte cardiaque et l'atteinte ostéoarticulaire en particulier les rétractions digitales (141,391,392,397). Bien que ces atteintes fussent assez fréquentes chez les patients ATA+ (44% et 84% respectivement), aucune association significative n'a été relevée dans notre série.

Les séries de Steen (392) et Nishijima,et al.(398) ont associé l'atteinte rénale, particulièrement la crise rénale sclérodermique, à la présence des ATA, avec un pronostic qui reste meilleur comparé à celui observé avec les anticorps anti-ARN polymérase III.

Le tableau LXII résume les différentes associations retrouvées, les comparant aux données de la littérature.

**Tableau LXII : Association ATA et manifestations cliniques au cours de la ScS**

	Steen, 2005 (392)		Patterson, et al., 2015 (141)		Foocharoen, et al., 2016 (391)		Jacobsen, et al., 1998 (367)		Hamaguchi, et al., 2008 (142)		Joual et Admou, 2018 (27)		Notre étude 2021	
	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
ScSd	71	0.001	51	0.001	71.7	0.005	44	0.05	83	0.01	68.8	NS	72	0.005
Sd de Raynaud	-	-	97	NS	52.3	NS	97	NS	-	-	81.3	NS	88	NS
UD	63	0.001	64	0.01	10.7	NS	-	-	58	NS	37.5	NS	72	0.024
Atteinte respiratoire	73	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	87.5	NS	92	NS
=> PID	23	0.01	74	0.05	44.4	NS	48	0.0001	84	0.01	78.6	0.05	68	<0.001
=> HTAP	2	NS	4	0.01	0.8	0.003	-	-	17	NS	21.4	NS	24	NS
Atteinte cardiaque	16	0.01	-	-	4	NS	10	NS	20	NS	37.5	NS	44	NS
Atteinte digestive	56	NS	51	NS	27	NS	45	NS	68	NS	68.8	NS	64	NS
Atteinte rénale	10	0.01	1	NS	0.8	NS	0	NS	5	NS	0	-	6.5	NS
Atteinte ostéo-articulaire	86	0.001	62	0.001	35.7	NS	3	NS	31	NS	87.5	NS	84	NS
Atteinte musculaire	9	NS	-	-	7.1	-	0	0	13	NS	18.8	NS	20	NS

L'ATA est considéré par de nombreux auteurs comme marqueur de sévérité et de mauvais pronostic. Une étude récente menée par Tieu, et al. (390) a confirmé que les patients avec ATA, qu'ils aient une ScSI ou une ScSd ont une forme plus sévère de la maladie. Kuwana, et al. (399) ont montré que la survie à 10 ans des patients atteints de ScS avec ACA est de l'ordre de 93%, contre 66% chez les patients ayant des ATA. Une autre étude a rapporté moins de 40% de survie à 14ans en présence des ATA (381). Dans notre série, un décès est survenu dans deux cas (les deux patients avaient des ATA+).

De plus, l'association des ATA avec certains cancers a été évoquée, notamment pulmonaire, mammaire, oesophagien, utérin, ovarien, prostatique, ou rénal et avec certaines hémopathies malignes (6). Cependant, comme nous l'avons précédemment mentionné nous n'avons relevé aucun cas de néoplasie dans notre cohorte.

Il est peu probable qu'un dosage répété des ATA soit utile en pratique clinique, vu que les patients initialement positifs ont tendance à le rester au fil du temps (400). Cependant, certaines études ont noté une élévation de leur titre suite à un échange plasmatique (401), d'autres ont noté une régression voire même une négativation après amélioration de la maladie (400).

## **X. Syndrome de chevauchement :**

Le Syndrome de chevauchement est défini par l'association d'une ScS et une autre connectivité (402). Actuellement, Il n'existe pas de consensus quant à la place du syndrome de chevauchement dans la classification de ScS. Certains auteurs l'ont exclu de leurs études (104,403). Alors que d'autres l'ont considéré comme une «troisième forme clinique » de la ScS, du fait de son hétérogénéité clinique, son profil immunologique particulier et son évolution qui restent distincts des deux autres sous-groupes (27,404,405).

Dans notre étude, 22 patients avaient un syndrome de chevauchement (34.4 %), ce qui se rapproche des séries de Caramaschi, et al. (32.2%) (406) et Hudson, et al.(38%)(407). La fréquence de ce syndrome varie dans la littérature entre 10% et 38% (402). Les connectivités les plus fréquemment associées dans notre série étaient le lupus érythémateux systémique (LES) et le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) avec 9 cas chacun (41%), rejoignant la série de Bouissar, et al. en 2015 (115) où ces connectivités étaient les seules rapportées en association à la ScS. Tandis que dans différentes séries internationales, la prévalence du LES ne dépassait pas les 26 % (408-410). Cela peut être expliqué par la forte prévalence du LES dans notre contexte par rapport aux pays où ces études sont menées (411).

Sur le plan clinique, les patients avec un syndrome de chevauchement avaient plus une sclérose cutanée limitée que diffuse (58.3% et 20.5% respectivement), ainsi qu'une fréquence

accrue d'atteintes musculo-squelettiques (91%), ce qui concorde avec les données de la littérature (402,404,410).

Sur le plan biologique, les AAN étaient présents dans 81,8 % des cas. Ces patients se caractérisaient par un profil immunologique hétérogène, avec la présence d'anticorps associés à d'autres connectivites (anticorps anti-Sm, FR, ANCA, etc.). Cependant, à l'exception de certains anticorps, notamment l'anti-PM/Scl et l'anti-U1 RNP, les anticorps associés à la ScS étaient moins fréquents au cours des syndromes de chevauchement qu'au cours d'une ScS isolée (Tableau XXIII), rejoignant les études de Pope, et al. (409) et de Pakozdi, et al. (410).

## **XI. Recommandations :**

La réalisation du bilan immunologique est une étape clé dans la prise en charge de la ScS (du dépistage à l'évaluation du pronostic).

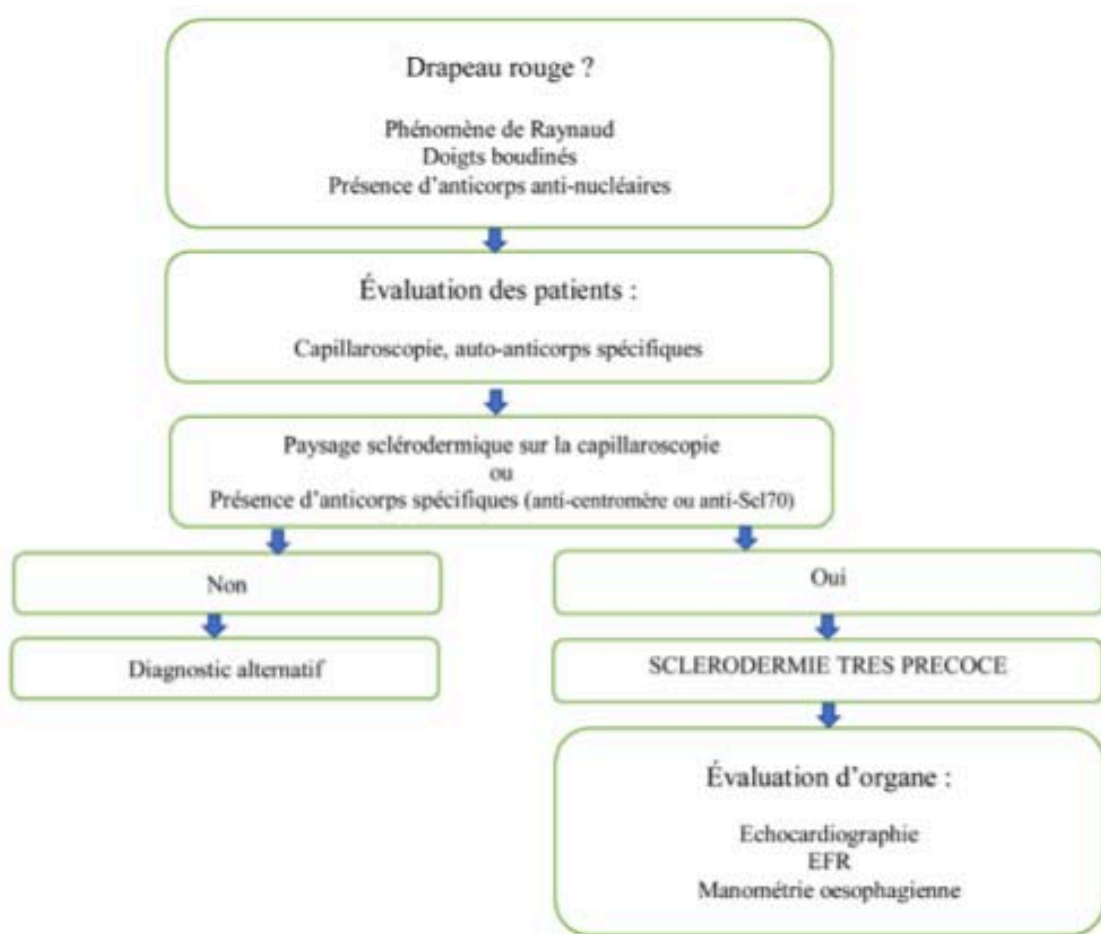
La conduite à tenir devant les résultats du bilan immunologique variera en fonction de la spécificité mise en évidence. La sévérité de l'extension cutanée et la fréquence des atteintes viscérales associées aux anticorps anti-topoisomérase I font que leur mise en évidence chez un patient sclérodermique est généralement un facteur de mauvais pronostic. D'où l'intérêt de leur recherche à chaque fois que la ScS est évoquée, en l'occurrence quand les anticorps anti-nucléaires sont positifs.

La répétition de la recherche des AAN et en particulier les ATA n'a pas beaucoup d'intérêt en pratique clinique.

Il est important de rappeler qu'une immunofluorescence négative ne signifie pas systématiquement l'absence d'auto-anticorps. Il est ainsi recommandé, en présence d'un tableau clinique évocateur, de rechercher les spécificités suspectées par des méthodes plus sensibles, notamment l'ELISA et l'immunoblot/dot.

Le groupe européen EUSTAR a proposé un arbre décisionnel pour le diagnostic très précoce de ScS (Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis ou VEDOSS) (Figure 57). Des drapeaux

rouges (phénomène de Raynaud, doigts boudinés et **positivité des anticorps antinucléaires**) doivent faire évoquer au clinicien la possibilité d'une ScS. Si au moins un de ces drapeaux rouge est présent, une capillaroscopie et une recherche d'anticorps spécifiques de ScS sont effectuées. **La présence d'autoanticorps spécifiques de la sclérodémie (ATA et ACA)** et/ou d'anomalies capillaroscopiques typiques, définit alors la sclérodémie très précoce. Le dépistage des patients sclérodermiques à ce stade-là leur permettra une meilleure prise en charge.



**Figure 57** : Arbre décisionnel pour le diagnostic de sclérodémie très précoce selon le groupe EUSTAR(8,31).

## **XII. Limites de l'étude :**

Le caractère rétrospectif de notre étude l'expose à d'éventuels biais de sélection ou d'information (données de suivi incomplètes, bilans non disponibles, etc.).

La taille de notre échantillon relativement modeste représente également une limitation potentielle pouvant impacter le recueil des données, réduisant le nombre des facteurs étudiés. Cependant, en adoptant les nouveaux critères de classification de la ScS, nous avons pu colliger plus de patients non inclus sous les anciens critères de 1980, et également mettre en évidence des associations immunocliniques statistiquement significatives.

D'une autre part, le bilan immunologique n'a pas pu intégrer toutes les spécificités associées à la ScS chez la totalité de nos patients. Ce qui risque d'influencer l'analyse statistique et l'établissement des différentes associations d'anticorps avec les ATA.

En dépit de ces limites, notre étude a permis de déterminer les caractéristiques cliniques des patients atteints de ScS et positifs aux ATA dans le contexte marocain. Ces données pouvant être exploitées en vue d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la ScS des patients marocains.



*CONCLUSION*



La sclérodémie systémique (ScS) est une connectivite rare, caractérisée par une fibrose pouvant toucher la peau et divers organes internes, avec une vasculopathie systémique et des anomalies de l'immunité innée et adaptative.

Le diagnostic de la ScS est souvent posé une fois les lésions organiques installées, et les ressources thérapeutiques efficaces sont peu nombreuses, rendant son pronostic assez sombre. Ainsi, le diagnostic précoce est impératif, et seul ce dernier peut laisser espérer une rémission.

Les auto-anticorps constituent non seulement un outil diagnostique important, mais ils ont également une valeur pronostique et peuvent prédire le phénotype de la maladie, ainsi que son évolution. Les anticorps antinucléaires (AAN), détectés par immunofluorescence directe, sont positifs dans plus de 90% des cas de ScS. Chez les patients dont les AAN sont négatifs, d'autres diagnostics différentiels doivent être écartés avant de confirmer le diagnostic de ScS. D'autres auto-anticorps plus spécifiques, dont les anticorps anti-topoisomérase I, sont positifs dans 60 à 70% des cas de ScS. Certains de ces auto-anticorps s'excluent mutuellement et peuvent être présents plusieurs mois ou années avant le diagnostic clinique de la ScS.

Dans notre étude, la prévalence des anticorps anti-topoisomérase I (ATA) était de 44.6%. Ces patients semblent avoir un profil clinique particulier, avec un pronostic plus péjoratif. Nous avons pu relever quelques associations statistiquement significatives entre les ATA et l'atteinte cutanée diffuse, la pneumopathie interstitielle diffuse et les ulcérations pulpaire. La plupart de nos résultats concordent avec ceux de la littérature. En revanche, la taille relativement faible de notre échantillon ne nous a pas permis de mettre en évidence d'autres associations cliniques rapportées par certaines études (atteinte cardiaque et ostéoarticulaire). Afin d'augmenter la puissance de nos résultats, il est souhaitable de réaliser une étude multicentrique.

Tout praticien (généraliste, dermatologue, interniste...) doit songer à demander les auto-anticorps spécifiques de la ScS devant les fameux drapeaux rouges. Par conséquent, une fois l'ATA détecté, nous suggérons une surveillance étroite du patient, afin de guetter les complications principalement d'ordre pulmonaire (prévenir la progression extensive de la fibrose

pulmonaire) et les prendre en charge précocément.



*ANNEXES*





8. Désordres pigmentaires
- Atteinte articulaire :
    - 0. Absente
    - 1. Arthralgies / Arthrites
    - 2. Myalgies
    - 3. Rétractions digitales
    - 4. Syndrome du canal Carpien
    - 5. Autres : .....
  - Atteintes viscérales :
    - Respiratoire :
      - 0. Absente
      - 1. Dyspnée d'effort
      - 2. Toux
      - 3. Douleur thoracique
      - 4. Hémoptysies
      - 5. Anomalies à l'auscultation
    - Cardiaque :
      - 0. Absente
      - 1. Syncope/ Lipothymies
      - 2. Sd coronarien aigu
      - 3. Insuffisance cardiaque
      - 4. Rythme irrégulier
      - 5. Eclat de B2 au FP
    - Digestive :
      - 0. Absente
      - 1. RGO
      - 2. Epigastralgies
      - 3. Dysphagie
      - 4. Dénutrition
      - 5. Hémorragie digestive
      - 6. Sd occlusif
      - 7. Météorisme
      - 8. Atteinte anorectale
      - 9. Troubles du transit
    - Rénale :
      - 0. Absente
      - 1. HTA
      - 2. Protéinurie à la BU
      - 3. Hématurie à la BU
    - Neurologique :
      - 0. Absente
      - 1. Crises comitiales
      - 2. Troubles psychiatriques
      - 3. Déficit central
      - 4. Autres : .....
    - Syndrome sec :
      - 1. Absent
      - 1. Oculaire
      - 2. Buccal
    - Autres atteintes viscérales :
      - .....
      - .....
      - .....
      - .....

### III. Données paracliniques :

0 = Non fait ;                      1 = Normale ;                      2 = Anormale

○ **Bilan biologique :**

Bilan demandé	0	1	2	Résultats
NFS-Pq				(1) Anémie : <input type="checkbox"/> (2) Normochrome macro/normocytaire <input type="checkbox"/> (3) Hypochrome microcytaire <input type="checkbox"/> (4) Thrombopénie <input type="checkbox"/> (5) Leucopénie <input type="checkbox"/> (6) Hyperleucocytose à PNN <input type="checkbox"/> Lymph <input type="checkbox"/>
VS				.....
CRP				.....
Bilan d'hémostase				TP = ..... ; TCA= ..... ; INR= .....
Bilan hépatique				(1) Cytolyse <input type="checkbox"/> (2) Autre <input type="checkbox"/> .....
Bilan rénal				Urée= ..... ; Créatinine = ..... ; PU24h= .....
Bilan phosphocalcique				Ca2+=..... ; Calciurie de 24h=..... ; Ph= .....
CPK				.....
Bilan thyroïdien				TSHus= ..... ; T4I= ..... ; T3I= ..... Autres = .....
Autres				.....

○ **Bilan radiologique et autres explorations:**

Bilan demandé	0	1	2	Résultats
Rx thorax				(1) Syndrome interstitiel <input type="checkbox"/> (2) Micro-calcifications <input type="checkbox"/> (3) Epanchement pleural <input type="checkbox"/> (4) Autres <input type="checkbox"/> : .....
Rx des membres				(1) Calcifications sous cutanées <input type="checkbox"/> (2) Acro-ostéolyse <input type="checkbox"/> (3) Déminéralisation <input type="checkbox"/> (4) Autres <input type="checkbox"/> : .....
TDM thoracique				(1) Pneumopathie interstitielle <input type="checkbox"/> (2) Aspect en verre dépoli <input type="checkbox"/> (3) Aspect en rayon de miel <input type="checkbox"/> (4) Bronchectasies <input type="checkbox"/> (5) Fibrose pulmonaire <input type="checkbox"/> (6) Autres <input type="checkbox"/> : .....
ECG				.....
Echocardiographie				HTAP <input type="checkbox"/> (PAPm = ..... ; FE= ..... )
Capillaroscopie				(1) Mégacapillaires <input type="checkbox"/> (2) Raréfaction des capillaires <input type="checkbox"/> (3) Hémorragies <input type="checkbox"/>
FOGD				.....
EFR				.....
Autres				.....

○ Bilan immunologique :

Bilan demandé	0	1	2	Résultats
Anticorps antinucléaire				- Titre : ..... - Aspect : .....
Anticorps anti-centromères				- Titre : .....
Anticorps anti-Scl 70				- Titre : .....
Anticorps anti PM-Scl				- Titre : .....
Anticorps Anti-RNP				- Titre : .....
Anti-SSa				- Titre : .....
Anti-SSb				- Titre : .....
Anticorps anti-DNA natifs				- Titre : .....
Autres				..... .....

**IV. Forme clinique retenue :**

**1. Critères EULAR/ACR du diagnostic de sclérodémie:**

Item	Spécification	Score
Sclérose cutanée des doigts s'étendant au-delà des MCP (critère suffisant)	<input type="checkbox"/>	9
Épaississement de la peau des doigts	Doigts boudinés <input type="checkbox"/>	2
	Sclérodactylie <input type="checkbox"/>	4
Atteinte pulpaire	Ulcération pulpaire <input type="checkbox"/>	2
	Cicatrice déprimée pulpaire <input type="checkbox"/>	3
Télangiectasies	<input type="checkbox"/>	2
Anomalies à la capillaroscopie	<input type="checkbox"/>	2
Atteinte pulmonaire	HTAP <input type="checkbox"/>	2
	PID <input type="checkbox"/>	2
Phénomène de Raynaud	<input type="checkbox"/>	3
Anticorps de la ScS	Anti-centromère <input type="checkbox"/> Anti-Scl70 <input type="checkbox"/> Anti-ARN-polymérase III <input type="checkbox"/>	3

## 2. Classification :

- Syndrome de chevauchement (1)
- Sclérodémie systémique cutanée limitée (2)
- Sclérodémie systémique cutanée diffuse (3)

## V. Evolution :

### o Traitement reçu :

.....  
.....  
.....

### o Réponse au traitement :

- Amélioration (1)
- Rémission partielle (2)
- Aggravation (3)

### o Complications aiguës :

- Absentes (0)
- Crise rénale sclérodermique (1) :
  - HTA
  - Hypercréatinémie
  - Protéinurie >2\* à la BU
  - Hématurie >2\* à la BU ou 10 globules rouges par champs
  - Thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup>
  - Hémolyse non liée à une autre cause
- Cardiaques (2)
- Pulmonaires (3)
- Digestives (4)
- Transfert en réanimation (5)
- Décès (6)

## ANNEXE 2: Synonymes de sclérodémie

Terme	Auteur	Année	Nationalité
Sclérème des adultes	Alibert	1817	Française
Skleroderma	Fantonetti	1836	Italienne
Sclerema adultorum, Sclérème des adultes	Thirial	1845	Française
Ichtyosis cornea	Startin	1846	Anglaise
Chorionitis, Sclérosténose cutanée	Forget	1847	Française
Erythème chronique	Grisolle	1847	Française
Scleroderma adultorum	Bruck	1847	Allemande
Cutis tensa chronica	Fuchs	1854	Allemande
Sclérème simple	Gilette	1854	Française
Keloid of Addison	Addison	1854	Anglaise
Scleroma	Foerster	1861	Allemande
Sclerosis cutanea simplex	Kohler	1861	Allemande
Hautsklerom	Mosler	1862	Allemande
Skleriasis, Sklerodermia	Virchow	1863	Allemande
Cicatrisherendes hautsclerem	Wernicke	1864	Allemande
Sclerodermia	Arning	1864	Allemande
Elephantiasis Sclerosa	Rasmussen	1867	Danoise
Dermatosklerosis, Sclerosis dermatos, Morphoea	Wilson	1869	Anglaise
Acute Scleriasis	Fagge	1869	Anglaise
Scleriasis	Piffard	1876	Américaine
Sclérodémie des extrémités	Hardy	1877	Française
Scleroedema	Buschke	1902	Allemande
Sclérohypodermie ou sclérofascie	Blaschko	1902	Allemande
Straitmodermie	Baginsky	1903	Allemande
Scléroedème bénin de l'adulte	Nobl	1912	Française
Scleroedema (Sclerema) adultorum	Hoffmann	1923	Allemande
Progressive benign subcutaneous induration	Sellei	1928	Hongroise
Sclérème aponévrotique bénin	Audry, Gadrat	1930	Française
Scleroedema adultorum (Buschke)	Ehrmann, Brunaueur	1931	Allemande
Scléremie (Benign Scleremia)	Merenlander, Zand	1935	Française
Scleroedema adultorum de Buschke	Maschkilleisson	1935	Russe
Cellulite sclérodémiforme extensive bénigne	Touraine, Golé, Soulignac	1937	Française
Progressive systemic sclerosis	Goetz	1945	Sud Africaine

## **ANNEXE 3: Définitions des atteintes cliniques utilisées dans notre série**

### **I. Sclérose cutanée :**

Défini comme un épaissement ou durcissement cutané, non lié à un traumatisme.

### **II. Syndrome de Raynaud :**

Rapporté par les patients ou objectivé à l'examen clinique, avec la présence d'au moins deux des trois phases de l'accès (pâleur, cyanose et hyperhémie).

### **III. Pneumopathie interstitielle :**

Définie comme la présence d'une fibrose pulmonaire identifiée sur une TDM-HR ou radiographie thoracique, à prédominance basale, ou la présence de râles crépitants à l'auscultation qui ne sont pas dus à une autre cause comme une insuffisance cardiaque congestive.

### **IV. Crise rénale sclérodermique :**

La crise rénale sclérodermique est définie par la survenue d'emblée d'une HTA de novo et/ou une insuffisance rénale rapidement progressive sans autre cause pouvant l'expliquer en dehors de la ScS. Pour poser le diagnostic, on s'est basé sur les critères suivants :

---

**HTA *de novo* définie selon les critères suivants :**

---

Pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg  
Pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg  
Augmentation de la pression artérielle systolique de 30 mmHg ou plus  
Augmentation de la pression artérielle diastolique de 20 mmHg ou plus

---

**Et un des cinq critères suivants :**

---

Augmentation de la créatininémie de plus de 50 % par rapport à sa valeur de base ou créatininémie  $\geq 120$  % de la limite supérieure de la normale pour le laboratoire  
Protéinurie à la bandelette  $\geq 2$  croix  
Hématurie à la bandelette  $\geq 2$  croix ou au moins 10 globules rouges par champ  
Thrombopénie strictement  $< 100\ 000$  éléments. $\text{mm}^{-3}$   
Hémolyse définie selon les critères suivants : schizocytose ou hyper-réticulocytose

---

---

**Crise rénale sclérodémique normotensive**

---

Augmentation de la créatininémie de plus de 50 % au-dessus de la valeur de base ou créatininémie  $> 120\%$  de la valeur supérieure de la normale du laboratoire

---

**Et 1 des 5 critères suivants :**

---

Protéinurie à la bandelette  $> 2$  croix  
Hématurie à la bandelette  $> 2$  croix ou au moins 10 globules rouges par champ  
Thrombopénie strictement  $< 100\ 000$  éléments. $\text{mm}^{-3}$   
Hémolyse définie de la façon suivante : schizocytose ou hyper-réticulocytose  
Ponction biopsie rénale compatible avec une crise rénale sclérodémique (présence de signes de microangiopathie)

---

## **ANNEXE 4:SCOPE score 2017 (Scleroderma mortality p EUSTAR)**

Facteur de risque	Score simplifié
Age (50-65 ans)	3
Age (>65 ans)	6
Sexe masculin	1
Atteinte cutanée diffuse	1
Crise rénale sclérodémique	2
Dyspnée (stade III ou IV à la classification de NYHA)	3
Ulcères digitaux	1
Raideur articulaire	1
Faiblesse musculaire	1
CRP élevée	4
Protéinurie	3
FEVG < 50%	2
PID	1
DLCO < 60% de la valeur prédite	4
CPV < 70% de la valeur prédite	2

CRP : protéine C réactive ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ;  
 PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; DLCO : diffusion libre du monoxyde de  
 carbone ; CPV : capacité pulmonaire vitale.

SCOPE score	Taux de survie
0-4	97-99%
5-9	92-94%
10-14	78-83%
≥ 15	48-58%



*RESUMES*



## Résumé

La sclérodémie systémique est une connectivite relativement rare, caractérisée par une fibrose de la peau et de différents organes internes, une vasculopathie systémique et des anomalies de l'immunité innée et adaptative. Les auto-anticorps retrouvés au cours de cette pathologie sont caractérisés par leur association spécifique aux différentes manifestations cliniques. L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence et la signification clinique des anticorps anti-topoisomérase I en confrontant leur positivité aux différentes formes cliniques de la maladie. Il s'agit d'une étude transversale descriptive portant sur un échantillon de 64 patients atteints de ScS, colligés durant une période de 7 ans (de Janvier 2013 à décembre 2019) au niveau du CHU Mohammed VI à Marrakech. Le diagnostic a été retenu selon les critères d'ACR 2013 avec inclusion des cas de syndrome de chevauchement. L'étude du profil immunologique a porté sur la recherche des anticorps antinucléaires par techniques d'immunofluorescence indirecte couplée à l'ELISA et/ou l'immunoblot/dot. Les résultats du bilan immunologique ont été confrontés par la suite aux données cliniques recueillies moyennant un questionnaire détaillé. La moyenne d'âge des patients était de 43 +/-12,4 ans avec un sex-ratio F/H de 8,1/1. Les formes cutanées diffuses étaient plus fréquentes que les formes limitées (48.4 vs 17.2 %), tandis que 34.4 % des patients étaient porteurs d'un syndrome de chevauchement, où prédominaient le lupus érythémateux systémique et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Les AAN étaient positifs dans 90.6 % des cas. L'IFI a révélé 4 aspects principaux d'AAN : moucheté (56,9%), homogène (43,1%), nucléolaire (37,9%) et mixte (41,4%). Les anticorps anti-topoisomérase I étaient présents dans 44,6% des cas. Nous n'avons pas mis en évidence de coexistence des ATA et d'autres auto-anticorps spécifiques de la ScS. En accord avec les données de la littérature, nous avons relevé une association statistiquement significative entre les ATA et la forme diffuse de la ScS ( $p=0.005$ ), la présence d'ulcères digitaux ( $p=0.024$ ), la présence de pneumopathie interstitielle diffuse (PID,  $p < 0.001$ ) et la présence concomitante de PID et d'HTAP ( $p= 0.034$ ). Des études complémentaires à l'échelle nationale seraient souhaitables afin de mieux caractériser les formes de ScS associées aux ATA.

## **Abstract**

Systemic sclerosis is a relatively rare connective tissue disorder characterized by fibrosis of the skin and various internal organs, systemic vasculopathy and abnormalities of innate and adaptive immunity. The autoantibodies found in this disease are characterized by their specific association with different clinical manifestations. The aim of this study was to determine the frequency and clinical significance of anti-topoisomerase I antibodies by comparing their positivity with the different clinical forms of the disease. This is a descriptive cross-sectional study on a sample of 64 patients with SSc, collected over a period of 7 years (from January 2013 to December 2019) at the Mohammed VI University Hospital in Marrakech. The diagnosis was made according to the ACR 2013 criteria with the inclusion of cases of overlapping syndrome. The study of the immunological profile focused on the search for antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence techniques coupled with ELISA and/or immunoblot/dot. The immunological results were then compared with the clinical data collected through a detailed questionnaire. The average age of the patients was 43 +/-12.4 years with a sex ratio F/M of 8,1/1. Diffuse cutaneous forms were more frequent than limited forms (48.4 vs 17.2 %), while 34.4 % of the patients had an overlapping syndrome, where systemic lupus erythematosus and Gougerot-Sjögren syndrome predominated. ANA was positive in 90.6% of cases. IFI revealed 4 main aspects of ANA: speckled (56.9%), homogeneous (43.1%), nucleolar (37.9%) and mixed (41.4%). Anti-topoisomerase I antibodies were present in 44.6% of cases. We did not find evidence of coexistence of ATA and other SSc-specific autoantibodies. In agreement with the literature, we found a statistically significant association between ATAs and the diffuse form of SSc ( $p=0.005$ ), the presence of digital ulcers ( $p=0.024$ ), the presence of interstitial lung disease (ILD,  $p<0.001$ ) and the concomitant presence of ILD and PAH ( $p= 0.034$ ). Further studies on a national scale might be needed to better characterize the forms of SSc associated with ATA.

## ملخص

يعرف تصلب الجلد الجهازى باعتباره مرضاً مناعياً ذاتياً نادراً يرتبط بالنسيج الضام، ويتسم هذا المرض بتليف الجلد ومختلف الأعضاء الداخلية في جسم الإنسان مع اعتلال على مستوى الأوعية الدموية الجهازية فضلاً عن اضطرابات في نظامي المناعة الفطري والتكيفي . ولإشارة فإن مضادات الأجسام المكتشفة تتميز بارتباطها الوثيق بمختلف الأعراض السريرية . ويكمن الهدف من خلال هذه الدراسة إلى الكشف عن مدى تواجد مضادات الأجسام المضادة لمضادات توبويزوميراز فضلاً عن إبراز دلالتها وأهميتها وذلك من خلال مقارنة إيجابيتها على المستوى السريري بمختلف الأشكال السريرية للمرضى . والبحث عبارة عن دراسة وصفية عرضية ممتدة لفترة زمنية دامت 7 سنوات وذلك ابتداء من يناير 2013م إلى غاية دجنبر 2019 . وقد شملت الدراسة عينة من المرضى بلغ عددها 64 مريضاً، يعانون من مرض تصلب الجلد الجهازى، ثم انتقواهم بناء على معايير ACR لسنة 2013م (المدرسة الأمريكية لطب المفاصل)، مع الحرص على إدراج المرضى الذين يعانون من متلازمة التداخل ، أو حاملي مضادات الأجسام الخاصة بمرض تصلب الجلد الجهازى . وجدير بالذكر أن المرضى \_ موضوع الدراسة \_ تم تتبعهم على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمدينة مراكش . وقد ركزت دراسة البروفایل المناعي على البحث عن مضادات الأجسام المضادة للنواة، وذلك بالاعتماد على تقنية الفلورة المناعية غير المباشرة المقترنة بـ ELISA أو غير اللطخة المناعية . وتبعاً لذلك ، تمت مقارنة النتائج المناعية بالمعطيات السريرية المحصل عليها عن طريق استبيان مفصل . وقد بلغ متوسط عمر المرضى (+/- 12.4) مع نسبة الجنس إ / ذ محددة في 8.1 / 1 والمستخلص من خلال الدراسة أن الصيغ الجلدية المنتشرة ، كانت أكثر تواجداً من الصيغ المحدودة وذلك بمعدل 48.4 مقابل 17.2 بالمائة . بينما كان 34.4 بالمائة من المرضى يعانون من متلازمة التداخل، حيث كانت كل من الذئبة الحمامية الجهازية، ومتلازمة جوجروت سجوجرن ، الأكثر شيوعاً بمعدل 9 حالات لكل واحد منهما . وفيما يخص مضادات الأجسام المضادة للنواة، فقد كانت نتائجها إيجابية لدى 90,6 بالمائة من الحالات . كما كشفت الفلورة المناعية غير المباشرة عن أربعة توصيفات أساسية لمضادات الأجسام المضادة للنواة، فقد كان شكلها مبقعا بنسبة 56,9 بالمائة ومتجانسا بنسبة 43.1 بالمائة، ونوويا بنسبة 37.9 بالمائة ومختلطا بنسبة 41.4 بالمائة. وقد

كانت الأجسام المضادة لمضادات توبويزوميراز 1 موجودة في 44.6 بالمائة من الحالات . ولم تقض بنا الدراسة الميدانية إلى البرهنة على إمكانية اقتران تواجد مزدوج لمضادات الأجسام لمضادات توبويزوميراز وبقية مضادات الأجسام الخاصة بمرض تصلب الجلد الجهازى . وبالمقابل، وهو ما يتوافق مع المعطيات الواردة في أدبيات موضوع الدراسة، أمكننا من إثبات ارتباط ذا دلالة إحصائية بين الأجسام المضادة لمضادات توبويزوميراز والصيغة المنتشرة لتصلب الجلد الجهازى ( $p=0,005$ ). فضلا عن وجود تقرحات على مستوى الأصابع ( $p=0,024$ )، كما أن إثبات وجود مرض الرئة الخلالي المنتشر ( $p > 0,001$ )، اقتران هذا الأخير بارتفاع ضغط الشريان الرئوي ( $p = 0,034$ ). واعتبارا لكون البحث العلمى مسارا متواصلا لا ينقطع ولا ينتهي، فإننا نأمل أن يحظى هذا الموضوع بمزيد من البحث والدراسة والبحث، والقصد الأسمى والأمثل هو القدرة على التوصيف الأدق والأمثل لهذه الأجسام المضادة.



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Cabane J, Cabane J.**  
Critères de classification des sclérosidermies. Presse Médicale. déc 2006;35(12):1916-22.
2. **Hüe S, Ingen-Housz-Oro S, Cosnes A.**  
Anticorps de la sclérosidermie systémique: ce que le dermatologue doit savoir. Ann Dermatol Vénérologie. févr 2013;140(2):143-9.
3. **Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L.**  
Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis. déc 2019;22(12):2096-107.
4. **Tager RE, Tikly M.**  
Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. Rheumatology. 1 mai 1999;38(5):397-400.
5. **E. Puzenat CL AS Dupond, F Aubin, D Lipsker.**  
Sclérosidermies systémiques. In: Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Elsevier Masson; 2017. p. 486.
6. **Admou B, Essaadouni L, Amal S, Arji N, Chabaa L, El Aouad R.**  
Autoanticorps au cours de la sclérosidermie systémique: intérêt clinique et approche diagnostique. Ann Biol Clin (Paris). mai 2009;67(3):273-81.
7. **Derk CT, Jimenez SA.**  
Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. Autoimmun Rev. juin 2003;2(4):181-91.
8. **Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M.**  
Very early systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. août 2019;33(4):1014-28.
9. **Amira GABSI. CD146/CD146s acteurs et cibles de la sclérosidermie systémique.** Aix Marseille université; 2019.
10. **Hachulla PE, Mouthon PL.**  
Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérosidermie Systémique. 2017;140.
11. **Zanatta E, Codullo V, Avouac J, Allanore Y.**  
Systemic sclerosis: Recent insight in clinical management. Joint Bone Spine. juill 2020;87(4):293-9.

12. **Kranenburg P, van den Hombergh WMT, Knaapen-Hans HKA, van den Hoogen FHJ, Fransen J, Vonk MC.**  
Survival and organ involvement in patients with limited cutaneous systemic sclerosis and anti-topoisomerase-I antibodies: determined by skin subtype or auto-antibody subtype? A long-term follow-up study. *Rheumatology*. nov 2016;55(11):2001-8.
13. **De Silva U, Parish LC.**  
Historical approach to scleroderma. *Clin Dermatol*. avr 1994;12(2):201-5.
14. **Hippocrates.**  
The history of epidemics: by Hippocrates. In seven books. Translated into English from the Greek, with notes and observations, and a preliminary dissertation on the nature and cause of infection. By Samuel Farr, M.D. F.R.S. (Book V, Case 9) [Internet]. London: T. Cadell; 1780.
15. **Galen C.**  
Causes and treatment of constriction of the pores, in A translation of Galen's Hygiene (De Sanitate Tuenda). Green RM, éditeur. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1951. 131 p.
16. **Laborde HA.**  
Historia de la esclerosis sistémica. *Gac Médica México*. :8.
17. **G P RODNAN TGB.**  
An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med*. août 1962;57(2):305-19.
18. **Watson R NA.**  
An Account of an Extraordinary Disease of the Skin, and Its Cure. Extracted from the Italian of Carlo Crusio; Accompanied with a Letter of the Abbe Nollet, FRS to Mr. William Watson, FRS by Robert Watson, MDRS. *Philos Trans*. 1753;48:579-87.
19. **Buschke A.**  
Case presentation. *Arch Derm Syph*. 1900;53:383-97.
20. **Fantonetti G.**  
Case of general induration of the skin. *Dublin J Med Sci*. 1838;13:158-9.

21. **Benedek TG, Rodnan GP.**  
The early history and nomenclature of scleroderma and of its differentiation from sclerema neonatorum and scleroedema. *Semin Arthritis Rheum.* août 1982;12(1):52-67.
22. **ADDISON T.**  
On the keloid of Alibert and on true keloid. *Med Chir Trans.* 1854;19:27-47.
23. **Heine J.**  
Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der Haut und innerer Organe. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1926;262(2):351-82.
24. **Nie L-Y, Wang X-D, Zhang T, Xue J.**  
Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl).* 5 déc 2019;132(23):2865-71.
25. **P. Klemperer AP G Baehr.**  
Diffuse collagen disease: acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA.* 1942;119(4):331.
26. **Goetz RH.**  
The Heart in Generalised Scleroderma. *Angiology.* 1951;2(6):555.
27. **Hajar JOULAL, ADMOU Brahim.**  
Profil immunoclinique de la sclérodémie systémique. [Marrakech]: CADI AYYAD; 2018.
28. **Masi AT,**  
Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* mai 1980;23(5):581-90.
29. **Hughes DM, Herrick PAL.**  
Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med.* 2019;80(9):7.
30. **Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C.**  
Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* juin 1980;23(6):617-25.

31. **Michaud M, Catros F, Ancellin S, Gaches F.**  
Mise au point sur les sclérodermies très précoces et précoces. Rev Médecine Interne. août 2019;40(8):517-22.
32. **LeROY EC, Jr TAM.**  
Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. J Rheumatol. :4.
33. **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. nov 2013;65(11):2737-47.
34. **Hoffmann-Vold A-M, Gunnarsson R, Garen T, Midtvedt Ø, Molberg Ø.**  
Performance of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis (SSc) in Large, Well-defined Cohorts of SSc and Mixed Connective Tissue Disease. J Rheumatol. janv 2015;42(1):60-3.
35. **Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, et al.**  
Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol. sept 2019;71(9):1553-70.
36. **Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C.**  
Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. avr 2018;32(2):223-40.
37. **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. :4.
38. **Assassi S, Arnett FC, Reveille JD, Gourh P, Mayes MD.**  
Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis. Arthritis Rheum. juin 2007;56(6):2031-7.
39. **Rotimi Adigun AG Pankaj Bansal, Anis Hariz.**  
History and Physical. In: Systemic Sclerosis [Internet]. StatPearls Publishing; 2021. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875/>

40. **Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al.**  
Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis.* mai 2010;69(5):822-7.
41. **Tsou P-S, Sawalha AH.**  
Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics. *J Autoimmun.* sept 2017;83:73-94.
42. **Didier K, Robbins A, Antonicelli F, Pham BN, Giusti D, Servettaz A.**  
Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique: vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. *Rev Médecine Interne.* oct 2019;40(10):65463.
43. **Altork N, Kahaleh B.**  
Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* sept 2015;37(5):453-62.
44. **Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al.**  
Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* août 2012;71(8):1355-60.
45. **Freire M, Rivera A, Sopeña B, Vilella CT, Castillo AG-D, Argüelles DC, et al.**  
Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;10.
46. **Peoples C, Medsger TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA.**  
Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord.* mai 2016;1(2):204-12.
47. **Hughes M, Pauling JD, Armstrong-James L, Denton CP, Galdas P, Flurey C.**  
Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* avr 2020;19(4):102494.
48. **Fubini B, Hubbard A.**  
Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radic Biol Med.* juin 2003;34(12):1507-16.

49. **Masson E.**  
Sclérodémie systémique [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/233437/sclerodermie-systemique>
50. **Haustein U-F, Ziegler V, Herrmann K, Mehlhorn J, Schmidt C.**  
Silica-induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* janv 1990;22(3):444-8.
51. **Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X.**  
Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* mars 2017;36(3):569-82.
52. **Zhao J-H, Duan Y, Wang Y-J, Huang X-L, Yang G-J, Wang J.**  
The Influence of Different Solvents on Systemic Sclerosis: An Updated Meta-analysis of 14 Case-Control Studies. *JCR J Clin Rheumatol.* août 2016;22(5):253-9.
53. **Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L.**  
Pathophysiology of systemic sclerosis: State of the art in 2014. *Presse Médicale.* oct 2014;43(10):e267-78.
54. **Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, Duval-Modeste A-B, Joly P, Dominique S, et al.**  
Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev.* févr 2014;13(2):151-6.
55. **Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, Duval-Modeste A-B, Joly P, Dominique S, et al.**  
Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: A case control study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun Rev.* mars 2017;16(3):223-30.
56. **Muryoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, Cram DS, Harrison LC, Sasaki T, et al.**  
Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes. *J Exp Med.* 1 avr 1992;175(4):1103-9.
57. **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.* oct 2000;6(10):1183-6.
58. **Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al.**  
Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 17 déc 2015;1(1):15002.

59. **Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, Navone R, Tamassia N, et al.**  
Antibodies against Human Cytomegalovirus in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis: A Gene Array Approach. *Huizinga T, éditeur. PLoS Med.* 6 déc 2005;3(1):e2.
60. **Ray NB, Nieva DRC, Seftor EA, Khalkhali-Ellis Z, Naides SJ.**  
Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts. :5.
61. **EL KILALI Ilhame.**  
LA SCLÉROSE CUTANÉE CHEZ L'ENFANT ÉTIOPATHOGÉNIE, MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL. [Rabat]: Université Mohammed V; 2019.
62. **Abdessemed A, Khaldoun N, Brahim N, Ladjouze-Rezig A.**  
Infections au cours des maladies systémiques: sclérodémie systémique et lupus érythémateux disséminé. :11.
63. **Toussiroit É, Roudier J.**  
Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* oct 2008;22(5):883-96.
64. **Tsukamoto K.**  
Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 1 nov 2000;55(11):958-61.
65. **Janowsky EC.**  
Meta-Analyses of the Relation between Silicone Breast Implants and the Risk of Connective-Tissue Diseases. *N Engl J Med.* 2000;10.
66. **Zhang Y-J, Zhang L, Huang X-L, Duan Y, Yang L-J, Wang J.**  
Association between cigarette smoking and impaired clinical symptoms in systemic sclerosis: A review. *Cell Immunol.* août 2017;318:1-7.
67. **Bellocchi C, Volkmann ER.**  
Update on the Gastrointestinal Microbiome in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* août 2018;20(8):49.
68. **Honda K, Littman DR.**  
The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature.* juill 2016;535(7610):75-84.

69. **Rosser EC, Mauri C.**  
A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity. *J Autoimmun.* nov 2016;74:85-93.
70. **Andréasson K.**  
Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. 2016;8.
71. **Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN.**  
The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol* [Internet]. 11 juill 2016 [cité 21 avr 2021];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2016.01081/abstract>
72. **Tan TC, Noviani M, Leung YY, Low AHL.**  
The microbiome and systemic sclerosis: A review of current evidence. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2021;101687.
73. **Marie I, Ducrotte P, Denis P, Menard J-F, Levesque H.**  
Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 1 oct 2009;48(10):1314-9.
74. **Morrisroe K, Baron M, Frech T, Nikpour M.**  
Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* :7.
75. **Volkman ER, Chang Y-L, Barroso N, Furst DE, Clements PJ, Gorn AH, et al.**  
Association of Systemic Sclerosis With a Unique Colonic Microbial Consortium: SYSTEMIC SCLEROSIS MICROBIOME. *Arthritis Rheumatol.* juin 2016;68(6):1483-92.
76. **Kamada N, Chen G, Núñez G.**  
A complex microworld in the gut: Harnessing pathogen-commensal relations. *Nat Med.* août 2012;18(8):1190-1.
77. **Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al.**  
Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 8 août 2013;500(7461):232-6.
78. **Denton CP, Khanna D.**  
Systemic sclerosis. *The Lancet.* oct 2017;390(10103):1685-99.

79. **Asano Y.**  
Systemic sclerosis. *J Dermatol.* févr 2018;45(2):128-38.
80. **Allanore Y.**  
Physiopathologie de la sclérodémie systémique. *médecine/sciences.* févr 2016;32(2):183-91.
81. **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.* 19 août 2020;9(9):2687.
82. **Shi-Wen X, Renzoni EA, Kennedy L, Howat S, Chen Y, Pearson JD, et al.**  
Endogenous endothelin-1 signaling contributes to type I collagen and CCN2 overexpression in fibrotic fibroblasts. *Matrix Biol.* oct 2007;26(8):625-32.
83. **Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, Cinelli M, Urbani S, Marrelli A, et al.**  
Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* juin 2007;56(6):1994-2004.
84. **Papa ND, Quirici N, Soligo D, Scavullo C, Cortiana M, Borsotti C, et al.**  
Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* août 2006;54(8):2605-15.
85. **P.Legendre LM.**  
Sclérodémie systémique. 2018;
86. **Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, Tanaka C, Kumada S, Ogawa F, et al.**  
Elevated serum APRIL levels in patients with systemic sclerosis: Distinct profiles of systemic sclerosis categorized by APRIL and BAFF. *J Rheumatol.* 1 nov 2007;34:2056-62.
87. **Tourkina E, Bonner M, Oates J, Hofbauer A, Richard M, Znoyko S, et al.**  
Altered monocyte and fibrocyte phenotype and function in scleroderma interstitial lung disease: reversal by caveolin-1 scaffolding domain peptide. *Fibrogenesis Tissue Repair.* déc 2011;4(1):15.
88. **Nikitorowicz-Buniak J, Denton CP, Abraham D, Stratton R.**  
Partially Evoked Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Is Associated with Increased TGF $\beta$  Signaling within Lesional Scleroderma Skin. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134092.

89. **Marangoni RG, Korman BD, Wei J, Wood TA, Graham LV, Whitfield ML, et al.**  
Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2015;67(4):1062-73.
90. **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.* 25 févr 2021;keab190.
91. **Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al.**  
Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* août 2003;48(8):2246-55.
92. **Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE.**  
Scleroderma prevalence: Demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum.* 15 mars 2009;61(3):400-4.
93. **Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P.**  
Systemic sclerosis prevalence and mortality in Sydney 1974-88. *Aust N Z J Med.* févr 1999;29(1):42-50.
94. **Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al.**  
Systemic Sclerosis: Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients. *Medicine (Baltimore).* mars 2002;81(2):139-53.
95. **Tamaki T, Mori S, Takehara K.**  
Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res.* sept 1991;283(6):366-71.
96. **Kuo C-F, See L-C, Yu K-H, Chou I-J, Tseng W-Y, Chang H-C, et al.**  
Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol.* oct 2011;40(5):373-8.
97. **Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E, et al.**  
Increased prevalence of systemic sclerosis in a native american tribe in oklahoma. Association with an amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum.* août 1996;39(8):1362-70.

98. **Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ.**  
Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis in a Healthcare Plan in Buenos Aires. *JCR J Clin Rheumatol.* mars 2011;17(2):59-63.
99. **Furst DE, Fernandes AW, Iorga ŞR, Greth W, Bancroft T.**  
Epidemiology of Systemic Sclerosis in a Large US Managed Care Population. *J Rheumatol.* avr 2012;39(4):784-6.
100. **Gottschalk P, Vásquez R, López PD, Then J, Tineo C, Loyo E.**  
Esclerodermia en el Caribe: características en una serie de casos dominicana. *Reumatol Clínica.* nov 2014;10(6):373-9.
101. **Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MR da, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al.**  
Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* mars 2017;57(2):107-14.
102. **Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al.**  
The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord.* déc 2010;11(1):98.
103. **Radić M, Kaliterna DM, Fabijanić D, Radić J.**  
Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clin Rheumatol.* avr 2010;29(4):419-21.
104. **Hoffmann-Vold A-M, Midtvedt O, Molberg O, Garen T, Gran JT.**  
Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology.* 1 sept 2012;51(9):1600-5.
105. **Bajraktari I, Berisha I, Berisha M, Saiti V, Bajraktari H.**  
Incidence, Prevalence and Clinical Manifestations of Systemic Sclerosis in Dukagjini Plain. *Mater Socio Medica.* 2013;25(1):14.
106. **El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D.**  
Estimating the Prevalence of Systemic Sclerosis in the Lorraine Region, France, by the Capture-recapture Method. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2013;42(5):530-8.
107. **Monaco AL, Bruschi M.**  
Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Mar-Apr;29(2 Suppl 65):S10-4. Epub 2011 May 12. PMID: 21586212.

108. **Dolničar AŠ, Rotar Ž, Tomšič M.**  
Incidence of scleroderma spectrum disorders in Slovenia. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Mar-Apr;31(2 Suppl 76):8-11. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23190708.
109. **Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M.**  
Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis.* oct 2014;73(10):1788-92.
110. **Meyer A, Chiffot H, Chatelus E, Kleinmann J-F, Ronde-Ousteau C, Klein D, et al.**  
Brief Report: Spatial Heterogeneity of Systemic Sclerosis in France: High Prevalence in the Northeast Region: REGIONAL VARIATION OF SSc IN FRANCE. *Arthritis Rheumatol.* juill 2016;68(7):1731-7.
111. **Kanecki K, Goryński P, Tarka P, Wierzba W, Tyszko P.**  
Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland – differences between rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(2):5.
112. **Yu K-H, See L-C, Kuo C-F, Chou I-J, Chou M-J.**  
Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res.* févr 2013;65(2):244-50.
113. **Kang GW, Jung KH, Lee YS, Kim HJ, Yoon DY, Lee SH, et al.**  
Incidence, prevalence, mortality and causes of death in systemic sclerosis in Korea: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol.* janv 2018;178(1).
114. **Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V.**  
Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis.* 1 août 1994;53(8):502-5.
115. **Bouissar W, Alaoui FZ, Moudatir M, Echchilali K, El Kabli H.**  
L'atteinte cutanéomuqueuse de la sclérodémie: étude de 142 cas. *Rev Médecine Interne.* juin 2015;36:A91.
116. **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.* janv 2021;41(1):129-37.

117. **Cherif Y, Ben Salah R, Frikha F, Dammak C, Jallouli M, Snoussi M, et al.**  
Sclérodémie systémique: à propos de 77 cas. Rev Médecine Interne. déc 2014;35:A169.
118. **Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou G, et al.**  
Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. Semin Arthritis Rheum. avr 2005;34(5):714-20.
119. **Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J.**  
Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. Semin Arthritis Rheum. 2008 Feb;37(4):223-35.
120. **Medsger TA.**  
Epidemiology of Systemic Sclerosis (Scleroderma). Ann Intern Med. 1 mai 1971;74(5):714.
121. **Thompson AE, Pope JE.**  
Increased Prevalence of Scleroderma in Southwestern Ontario: A Cluster Analysis. J Rheumatol. 2002 Sep;29(9):1867-73.
122. **Eason RJ, Tan PL, Gow PJ.**  
Progressive Systemic Sclerosis in Auckland: A Ten Year Review with Emphasis on Prognostic Features. Aust N Z J Med. oct 1981;11(5):657-62.
123. **Le Guern V.**  
Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. Rheumatology. 8 juin 2004;43(9):1129-37.
124. **Allcock RJ.**  
A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. Rheumatology. 27 janv 2004;43(5):596-602.
125. **Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA.**  
The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. Clin Rheumatol. août 2018;37(8):2103-11.
126. **Erzer JN, Jaeger VK, Tikly M, Walker UA.**  
Systemic sclerosis in sub-Saharan Africa: a systematic review. Pan Afr Med J. 2020 Oct 22;37:176.

127. **Lamzef L, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M.**  
La sclérodémie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. *Rev Médecine Interne*. juin 2012;33:S149-50.
128. **Ibn Yacoub Y, Amine B, Bensabbah R, Hajjaj-Hassouni N.**  
Assessment of fatigue and its relationships with disease-related parameters in patients with Systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. avr 2012;31(4):655-60.
129. **Ciaffi J.**  
Sex hormones and sex hormone-targeting therapies in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;9.
130. **D'Amico F, Skarmoutsou E, Mazzarino MC.**  
The Sex Bias in Systemic Sclerosis: on the Possible Mechanisms Underlying the Female Disease Preponderance. *Clin Rev Allergy Immunol*. déc 2014;47(3):334-43.
131. **Seminog OO, Seminog AB, Yeates D, Goldacre MJ.**  
Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies. *Autoimmunity*. 17 févr 2015;48(2):125-8.
132. **Broen JCA, Wolvers-Tettero ILM, Geurts-van Bon L, Vonk MC, Coenen MJH, Lafyatis R, et al.**  
Skewed X chromosomal inactivation impacts T regulatory cell function in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. déc 2010;69(12):2213-6.
133. **Launay D, Hebbar M, Hatron P-Y, Michon-Pasturel U, Queyrel V, Hachulla E, et al.**  
Relationship Between Parity and Clinical and Biological Features in Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):509-13.
134. **Adams Waldorf KM, Nelson JL.**  
Autoimmune Disease During Pregnancy and the Microchimerism Legacy of Pregnancy. *Immunol Invest*. janv 2008;37(5-6):631-44.
135. **Silman AJ.**  
Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1991 Nov;50 Suppl 4(Suppl 4):846-53.
136. **Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH, Burns CJ, et al.**  
Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum*. 1997 Apr;40(4):734-42.

137. **Jaeger VK, Tikly M, Xu D, Siegert E, Hachulla E, Airo P, et al.**  
Racial differences in systemic sclerosis disease presentation: a European Scleroderma Trials and Research group study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jul 1;59(7):1684–1694.
138. **Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, Mueller–Ladner U, Riemekasten G, Blank N, et al.**  
Older age onset of systemic sclerosis – accelerated disease progression in all disease subsets. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov; 59(11): 3380–3389.
139. **Zinoun M, Hali F, Benchikhi H.**  
Les sclérodémies systémiques: profil épidémio–clinique à travers une série de 56 cas. *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2014;141(12):S471-2.
140. **Al–Dhafer FF, Pope JE, Ouimet JM.**  
Determinants of Morbidity and Mortality of Systemic Sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2010;39(4):269-77.
141. **Patterson KA, Roberts–Thomson PJ, Lester S, Tan JA, Hakendorf P, Rischmueller M, et al.**  
Interpretation of an Extended Autoantibody Profile in a Well–Characterized Australian Systemic Sclerosis (Scleroderma) Cohort Using Principal Components Analysis: SUBCLASSIFICATION OF SSc USING AUTOANTIBODY CLUSTERS. *Arthritis Rheumatol*. déc 2015;67(12):3234-44.
142. **Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Komura K, Kaji K, et al.**  
The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis: ANA in Japanese SSc. *Br J Dermatol*. 17 janv 2008;158(3):487-95.
143. **Wang J, Assassi S, Guo G, Tu W, Wu W, Yang L, et al.**  
Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. mai 2013;32(5):617-21.
144. **Wangkaew S, Tungteerabunditkul S, Prasertwittayakij N, Euathrongchit J.**  
Comparison of clinical presentation and incidence of cardiopulmonary complications between male and female Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Clin Rheumatol*. janv 2020;39(1):103-12.
145. **IKHELK R, AMAL S.**  
Sclérodémie systémique: à propos de 28 cas, services de Dermatologie et de Médecine Interne –CHU Mohamed VI-. [Marrakech]: CADI AYYAD; 2011.

146. **Abrams HL.**  
ALIMENTARY TRACT IN DISSEMINATED SCLERODERMA WITH EMPHASIS ON SMALL BOWEL.  
Arch Intern Med. 1 juill 1954;94(1):61.
147. **Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA.**  
Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis Rheum. févr 2000;43(2):444-51.
148. **Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al.**  
The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. Rheumatology. 29 avr 2008;47(8):1185-92.
149. **Toya SP, Tzelepis GE.**  
The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing on cardiopulmonary complications. Rheumatol Int. juin 2009;29(8):861-8.
150. **Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al.**  
Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status. Semin Arthritis Rheum. juin 2012;41(6):789-800.
151. **Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, et al.**  
Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: A Multicenter Study of 1417 Subjects. J Rheumatol. nov 2014;41(11):2179-85.
152. **Pistorius M-A.**  
Le phénomène de Raynaud sclérodermique. J Mal Vasc. 1 mars 2013;38(2):70.
153. **Sticherling M.**  
Systemic sclerosis – the dermatological perspective. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. juill 2019;17(7):716-28.
154. **Devgire DV, Hughes DM.**  
Raynaud's phenomenon. Br J Hosp Med. 2019;80(11):7.
155. **Blin A.**  
Identifier un phénomène de Raynaud. Actual Pharm. déc 2019;58(591):42-5.

156. **Herrick AL, Wigley FM.**  
Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2020;34(1):101474.
157. **Artaguine H, Hocar O, Akhadari N, Essaadouni L, Amal S.**  
CO 40 : Les sclérodermies systémiques à travers une série de 73 cas. *Ann Dermatol Vénérologie.* avr 2016;143(4):S34.
158. **Klii R, Chaaben I, Kechida M, Bennaser M, Hamami S, Arfa S, et al.**  
Phénomène de Raynaud au cours de la sclérodémie systémique (étude multicentrique). *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2016;37:A247.
159. **Humbert P, Puzenat É.**  
Sclérodémie systémique et sclérodermies cutanées. In: *Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées.* Springer Paris; 2007. p. 42-54.
160. **Leroy-Colavolpe V.**  
Évaluation des troubles de la pigmentation dans la sclérodémie systémique: étude rétrospective d'une cohorte de 239 patients. Université de Bordeaux; 2017.
161. **Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M.**  
Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 15 avr 2020;16(4):208-21.
162. **Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C.**  
Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis Care Res.* févr 2012;64(2):295-7.
163. **Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C.**  
Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Clin Rheumatol.* mai 2013;32(5):623-7.
164. **Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L.**  
Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* juill 2018;36(4):459-74.
165. **Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al.**  
Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol.* déc 2007;34(12):2423-30.

166. **Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M.**  
Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2009;48 Suppl 3:19-24.
167. **Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al.**  
Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 12 janv 2007;66(6):754-63.
168. **Denton CP, Krieg T, Guillevin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, et al.**  
Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis.* mai 2012;71(5):718-21.
169. **Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, de Risi T, Kahan A, Allanore Y.**  
Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease: SSc Patients and Skin Telangiectasia. *Arthritis Care Res.* juill 2016;68(7):1021-7.
170. **Legendre P, Mouthon L.**  
Manifestations respiratoires de la sclérodémie systémique. *EMC – Pneumol.* oct 2016;13(4):1-12.
171. **Zhang S, Xu D, Li M, Hou Y, Wang Q, Tian Z, et al.**  
Telangiectasia as a potential clinical marker of microvascular lesions in systemic sclerosis patients from EUSTAR data in China. *Clin Exp Rheumatol.* août 2015;33(4 Suppl 91):S106-110.
172. **Clémentine VINCENT-LAURENT.**  
Les manifestations bucco-faciales de la sclérodémie systémique: étude de 30 cas. [Nantes]: Université de Nantes , Faculté de médecine; 2007.
173. **Hassane Harouna.**  
Calcinoses sous cutanées au cours de la sclérodémie systémique: à propos de 6 cas. *REV MAR RHUM.* 2017;42:50-5.
174. **Valido A, Cordeiro I.**  
Calcinosis in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med.* 24 oct 2019;381(17):1663-1663.
175. **Sharma VK, Trilokraj T, Khaitan BK, Krishna SM.**

- Profile of systemic sclerosis in a tertiary care center in North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* déc 2006;72(6):416-20.
176. **Tuffanelli DL, Winkelmann RK.**  
Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* sept 1961;84:359-71.
177. **Sánchez JL, Vázquez M, Sánchez NP.**  
Vitiligolike macules in systemic scleroderma. *Arch Dermatol.* févr 1983;119(2):129-33.
178. **Serup J.**  
Clinical appearance of skin lesions and disturbances of pigmentation in localized scleroderma. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(6):485-92.
179. **Ee HL, Tan SH.**  
Reticulate hyperpigmented scleroderma: a new pigmentary manifestation. *Clin Exp Dermatol.* mars 2005;30(2):131-3.
180. **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.* juin 2016;41(4):379-82.
181. **Jawitz JC, Albert MK, Nigra TP, Bunning RD.**  
A new skin manifestation of progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* août 1984;11(2 Pt 1):265-8.
182. **Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibia J, et al.**  
Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: Results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* juill 2006;54(7):2243-9.
183. **M. OUDA Khalil, M. ZINEBI ALI.**  
LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DE LA SCLERODERMIE Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay-Ismaïl de Meknès (A propos de 5 cas ). Sidi Mohamed Ben Abdellah; 2019.
184. **Mar D.**  
A narrative review of imaging in calcinosis associated with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2021 Mar 23. doi: 10.1007/s10067-021-05696-6.

185. **Hsu V, Varga J, Schlesinger N.**  
Calcinosis in scleroderma made crystal clear. *Curr Opin Rheumatol.* 2019 Nov;31(6):589–594.
186. **Valenzuela A, Song P, Chung L.**  
Calcinosis in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Nov;30(6):554–561.
187. **Valenzuela A.**  
Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis\_ a scleroderma clinical trials consortium study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Dec;46(3):344–349.
188. **Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, et al.**  
Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1088–92.
189. **Kobak S, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y.**  
The frequency of sicca symptoms and Sjögren’s syndrome in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2012;5.
190. **Crowell MD, Umar SB, Griffing WL, DiBaise JK, Lacy BE, Vela MF.**  
Esophageal Motor Abnormalities in Patients With Scleroderma: Heterogeneity, Risk Factors, and Effects on Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* févr 2017;15(2):207–213.e1.
191. **Frech TM, Mar D.**  
Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am.* févr 2018;44(1):15-28.
192. **Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE.**  
Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *Am J Gastroenterol.* sept 2019;114(9):1441-54.
193. **Bering J, Griffing WL, Crowell M, Umar SB.**  
Progression of gastrointestinal symptoms over time in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2021 Jul;41(7):1281–1287.

194. **Franck-Larsson K, Graf W, Rönnblom A.**  
Lower gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with systemic sclerosis: a population-based study: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2009;21(2):176-82.
195. **Hoffmann-Vold A-M, Volkmann ER.**  
Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Effects on morbidity and mortality and new therapeutic approaches. *J Scleroderma Relat Disord.* févr 2021;6(1):37-43.
196. **Horsley-Silva JL, Umar SB, Vela MF, Griffing WL, Parish JM, DiBaise JK, et al.**  
The impact of gastroesophageal reflux disease symptoms in scleroderma: effects on sleep quality. *Dis Esophagus.* 1 mai 2019;32(5):136.
197. **and the Canadian Scleroderma Research Group, Levis B, Kwakkenbos L, Hudson M, Baron M, Thombs BD.**  
The association of sociodemographic and objectively-assessed disease variables with fatigue in systemic sclerosis: an analysis of 785 Canadian Scleroderma Research Group Registry patients. *Clin Rheumatol.* févr 2017;36(2):373-9.
198. **Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C.**  
Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* déc 2015;14(12):1087-96.
199. **Bodukam V, Hays RD, Maranian P, Furst DE, Seibold JR, Impens A, et al.**  
Association of gastrointestinal involvement and depressive symptoms in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.* 1 févr 2011;50(2):330-4.
200. **Thombs BD, Taillefer SS, Hudson M, Baron M.**  
Depression in patients with systemic sclerosis: A systematic review of the evidence. *Arthritis Rheum.* 15 août 2007;57(6):1089-97.
201. **Yang H, Xu D, Li MT, Yao Y, Jin M, Zeng XF, et al.**  
Gastrointestinal manifestations on impaired quality of life in systemic sclerosis. *J Dig Dis.* mai 2019;20(5):256-61.
202. **Türk İ, Cüzdan N, Çiftçi V, Arslan D, Doğan MC, Unal İ.** Malnutrition, associated clinical factors, and depression in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* janv 2020;39(1):57-67.
203. **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.* avr 2017;45(7):883-98.
204. **Bütikofer S, Jordan S, Sauter M, Hollenstein M, Heinrich H, Freitas-Queiroz N, et al.**  
Abnormal esophageal motility during a solid test meal in systemic sclerosis—detection even in very early disease and association with disease progression. *Neurogastroenterol Motil.* janv 2019;31(1):e13480.
205. **Hung EW, Mayes MD, Sharif R, Assassi S, Machicao VI, Hosing C, et al.**  
Gastric Antral Vascular Ectasia and Its Clinical Correlates in Patients with Early Diffuse Systemic Sclerosis in the SCOT Trial. *J Rheumatol.* avr 2013;40(4):455-60.
206. **Valenzuela A, Li S, Becker L, Fernandez-Becker N, Khanna D, Nguyen L, et al.**  
Intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic sclerosis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Rheumatology.* avr 2016;55(4):654-8.
207. **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 Mar 3:101666.
208. **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.* déc 2019;114(12):1847-56.
209. **Kaneko M, Sasaki S, Teruya S, Ozaki K, Ishimaru K, Terai E, et al.**  
Pneumatosis Cystoides Intestinalis in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Report and Review of 39 Japanese Cases. *Case Rep Gastrointest Med.* 2016;2016:1-5.
210. **Morris MS, Gee AC, Cho SD, Limbaugh K, Underwood S, Ham B, et al.**  
Management and outcome of pneumatosis intestinalis. *Am J Surg.* mai 2008;195(5):679-83.
211. **Vischio J, Matlyuk-Urman Z, Lakshminarayanan S.**  
Benign Spontaneous Pneumoperitoneum in Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2010 Dec;16(8):379-81.
212. **David C, Hollande C, Mouthon L, Sogni P, Goulvestre C, Chaigne B.**

- Cholangite biliaire primitive et sclérodémie systémique (syndrome de Reynolds): une association à risque? Résultats d'une étude rétrospective monocentrique sur 978 patients.
213. **Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, et al.**  
Primary Biliary Cirrhosis (PBC), PBC Autoantibodies, and Hepatic Parameter Abnormalities in a Large Population of Systemic Sclerosis Patients. *J Rheumatol.* oct 2009;36(10):2250-6.
214. **Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R.**  
Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* juill 2010;53(1):162-9.
215. **Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al.**  
Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: A controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* nov 2005;42(5):1194-202.
216. **Rigamonti C.**  
Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut.* 1 mars 2006;55(3):388-94.
217. **Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaïou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK.**  
Primary Biliary Cirrhosis Associated with Systemic Sclerosis: Diagnostic and Clinical Challenges. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:1-12.
218. **Lock G, Holstege A, Lang B, Schölmerich J.**  
Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* mai 1997;92(5):763-71.
219. **Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al.**  
Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: A comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2001;30(5):332-46.
220. **Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaïbia A, Touchene B.**  
Esophageal Involvement in Scleroderma: Clinical, Endoscopic, and Manometric Features. *ISRN Rheumatol.* 3 oct 2011;2011:1-5.
221. **Marie I, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Levesque H.**

- Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2006;24(11-12):1593-601.
222. **Karoui S, Serghini M, Ghouma M, Zouiten L, Matri S, Ghorbel IB, et al.**  
LES TROUBLES MOTEURS OESOPHAGIENS AU COURS DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE: FREQUENCE ET FACTEURS PREDICTIFS. *Tunis Med.* 2009;87:5.
223. **Akesson A, Wollheim FA.**  
Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol.* août 1989;28(4):281-6.
224. **Marie I.**  
Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique. *Presse Médicale.* 1 déc 2006;35(12, Part 2):1952-65.
225. **Duchini A.**  
Gastrointestinal Hemorrhage in Patients With Systemic Sclerosis and CREST Syndrome. *1998;93(9):4.*
226. **Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W.**  
Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int.* janv 2012;32(1):165-8.
227. **Tian X-P, Zhang X.**  
Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol.* 7 nov 2013;19(41):7062-8.
228. **Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, Quiriconi F, Dughera L, Buonafede G, et al.**  
Esophageal dysfunction in scleroderma. Relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum.* 1997;40(12):2252-9.
229. **Marie I, Denis P, Hellot M-F, Courtois H.**  
Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *2001;45(4):9.*
230. **Szigeti N, Fábíán G, Gömöri E, Czirják L.**  
[Barrett esophagus in systemic sclerosis]. *Orv Hetil.* 1 avr 2001;142(13):671-4.
231. **Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, et al.**

- Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* sept 2005;52(9):2882-8.
232. **Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld J-P, Roussin A, Rich É, 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).* mars 2002;81(2):154-67.
233. **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.* août 2019;71(8):1339-49.
234. **Perelas A, Arrossi AV, Highland KB.**  
Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med.* sept 2019;40(3):501-18.
235. **Cottin V, Brown KK.**  
Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* déc 2019;20(1):13.
236. **Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB.**  
Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* mars 2020;8(3):304-20.
237. **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.* juin 1994;149(6):1583-90.
238. **Nasser M, Rabiega P, Boussel L, Si-Mohamed S, Barbet V, Marque S, et al.**  
Prévalence et mortalité de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID-ScS) en France : données du Système National des Données de Santé (SNDS). *Rev Rhum.* 1 déc 2020;87:A50.
239. **Belhadj L, Hariz A, Boukhris I, Kechaou I, Cherif E, Azzabi S, et al.**  
Pneumopathies infiltrantes diffuses au cours de la sclérodémie. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2016;37:A248.
240. **El Khattabi W, Afif H, Moussali N, Aichane A, Abdelouafi A, Bouayad Z.**
-

- Pneumopathie infiltrante diffuse (PID) de la sclérodémie. Analyse de la sémiologie radioclinique et fonctionnelle. *Rev Pneumol Clin*. 1 juin 2013;69(3):132-8.
241. **Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al.**  
Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):1902026.
242. **Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al.**  
Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1):1801913.
243. **Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al.**  
Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis: Pulmonary Complications and Survival in SSc. *Arthritis Rheumatol*. juin 2014;66(6):1625-35.
244. **Vachieri J-L, Gaine S.**  
Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 1 déc 2012;21(126):313-20.
245. **Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M.**  
Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 30 sept 2019;28(153):190023.
246. **Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Tapson VF, Channick RN, et al.**  
The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis*. févr 2012;71(2):249-52.
247. **Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, Billings C, Charalampopoulos A, Elliot CA, et al.**  
Idiopathic and Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. juill 2017;152(1):92-102.
248. **Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al.**  
Characterization of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL. *Chest*. déc 2010;138(6):1383-94.
249. **on behalf of the Spanish Scleroderma Study Group (SSSG),**  
Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI), García-Hernández FJ, Castillo-Palma MJ, Tolosa-Vilella C, et al. Pulmonary hypertension

- in Spanish patients with systemic sclerosis. Data from the RESCLE registry. Clin Rheumatol. avr 2019;38(4):1117-24.
250. **Nunes JPL, Cunha AC, Meirinhos T, Nunes A, Araújo PM, Godinho AR, et al.** Prevalence of auto-antibodies associated to pulmonary arterial hypertension in scleroderma – A review. Autoimmun Rev. déc 2018;17(12):1186-201.
251. **Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M, Efthymiou G, Scheper T, et al.** Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. Autoimmunity. 3 oct 2017;50(7):414-21.
252. **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. oct 2015;46(4):903-75.
253. **Thakkar V, Stevens WM, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R143.
254. **Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al.** Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. juill 2014;73(7):1340-9.
255. **Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al.** Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Arthritis Rheum. nov 2011;63(11):3522-30.
256. **Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al.** Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Arthritis Rheum. déc 2013;65(12):3194-201.
257. **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):7.

258. **Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, de Groote P, Cabane J, Carpentier P, et al.**  
L'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique: proposition d'un algorithme échocardiographique de dépistage pour un diagnostic précoce (ItinérAIR-Sclérodémie). *Rev Médecine Interne*. mai 2004;25(5):340-7.
259. **Lamrani F, Najah S, Alaoui FZ, Alaoui FZ, Drabo A, Kabli HE, et al.**  
Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique. Étude de 80 cas. *Rev Médecine Interne*, Volume 1644, Issue 1003, 12/2010, Pages S289-S512.
260. **Cherif Y, Ben Salah R, Frikha F, Jallouli M, Dammak C, Garbaa S, et al.**  
Défaillances viscérales au cours de la sclérodémie systémique. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2014;35:A103.
261. **Maghfour S, Aounallah A, Mokni S, Ben Kahla M, Mesfar R, Saidi W, et al.**  
La sclérodémie systémique chez l'homme : à propos de 6 observations. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2019;40:A143.
262. **Abid DEH, Thabet M, Guizani N, Anoun J, Monia K, Ben Frej Ismail F, et al.**  
La sclérodémie systémique de l'homme : quelles particularités ? *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2019;40:A148.
263. **Boueiz A, Mathai SC, Hummers LK, Hassoun PM.**  
Cardiac complications of systemic sclerosis: recent progress in diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2010;22(6):696-703.
264. **Hung G, Mercurio V, Hsu S, Mathai SC, Shah AA, Mukherjee M.**  
Progress in Understanding, Diagnosing, and Managing Cardiac Complications of Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. déc 2019;21(12):68.
265. **Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG.**  
Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. nov 1991;34(11):1371-80.
266. **Smolenska Z, Barraclough R, Dorniak K, Szarmach A, Zdrojewski Z.**  
Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: Diagnostic Tools and Evaluation Methods. *Cardiol Rev*. mars 2019;27(2):73-9.
267. **Ross L, Prior D, Proudman S, Vacca A, Baron M, Nikpour M.**  
Defining primary systemic sclerosis heart involvement: A scoping literature review. *Semin Arthritis Rheum*. avr 2019;48(5):874-87.

268. **Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y.**  
Sclérodémie systémique: progrès récents. *Rev Rhum.* oct 2015;82(5):291-7.
269. **Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, et al.**  
Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28(11):1259-66.
270. **Morelli S, Sgreccia A, Ferrante L, Barbieri C, Bernardo ML, Perrone C, et al.**  
Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). *Int J Cardiol.* 6 déc 1996;57(2):151-60.
271. **Ahmad QM, Shah IH, Nauman Q, Sameem F, Kamili MA.**  
Cardiac involvement in patients of systemic sclerosis. *Indian J Dermatol.* 2008;53(4):215-6.
272. **Ciszewski A, Kochanowski J.**  
[Electrocardiographic and echocardiographic evaluation of cardiac changes in systemic scleroderma]. *Pol Arch Med Wewn.* févr 1989;81(2):70-9.
273. **de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al.**  
Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* janv 2008;67(1):31-6.
274. **Ferri C, Emdin M, Nielsen H, Bruhlmann P.**  
Assessment of heart involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S24-8.
275. **Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al.**  
Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1803-9.
276. **Smith JW, Clement PJ.**  
Echocardiographic Features of Progressive Systemic Sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med.* 1979 Jan;66(1):28-33.
277. **Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al.**

- Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):218-21.
278. **Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, Fretheim H, Midtvedt Ø, Garen T, et al.** Systolic Dysfunction in Systemic Sclerosis: Prevalence and Prognostic Implications. *Acr Open Rheumatol.* 31 mai 2019;1(4):258-66.
279. **Paik JJ.** Myopathy in scleroderma and in other connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2016;28(6):631-5.
280. **Lóránd V, Czirják L, Minier T.** Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2014;43(10 Pt 2):e315-328.
281. **Ranque B, Authier F-J, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L.** Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2007;1108:268-82.
282. **Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y.** Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2012;51(8):1347-56.
283. **Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M.** Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2020;50(2):329-34.
284. **Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y.** Characteristics of Joint Involvement and Relationships with Systemic Inflammation in Systemic Sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) Database. *J Rheumatol.* juill 2010;37(7):1488-501.
285. **Doré A, Lucas M, Ivanco D, Medsger TA, Domsic RT.** Significance of Palpable Tendon Friction Rubs in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(8):1385-9.
286. **Elhai M, Guerini H, Bazeli R, Avouac J, Freire V, Drapé J-L, et al.** Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings. *Arthritis Care Res.* août 2012;64(8):1244-9.

287. **Erre GL, Marongiu A, Fenu P, Faedda R, Masala A, Sanna M, et al.**  
The « sclerodermic hand »: a radiological and clinical study. *Joint Bone Spine*. juill 2008;75(4):426-31.
288. **Ben Abdelghani K, Ben-Nacer M, Jaziri F, Mahfoudhi M, Eleuch M, Sami T, et al.**  
Les manifestations ostéoarticulaires au cours de la sclérodémie systémique. Étude de 54 patients. *Rev Médecine Interne*. déc 2015;36:A172.
289. **Yune HY, Vix VA, Klatte EC.**  
Early Fingertip Changes in Scleroderma. *JAMA*. 15 févr 1971;215(7):1113-6.
290. **La Montagna G, Sodano A, Capurro V, Malesci D, Valentini G.**  
The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol*. janv 2005;34(1):35-41.
291. **Baron M, Lee P, Keystone EC.**  
The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis*. avr 1982;41(2):147-52.
292. **Koutaissoff S, Vanthuyne M, Houssiau F, Malghem J.**  
Atteintes ostéoarticulaires des mains dans la sclérose systémique. *J Radiol*. oct 2009;90(10):1263.
293. **Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noël L-H, Guillevin L, Mouthon L.**  
Crise rénale sclérodémique. *Presse Médicale*. 1 déc 2006;35(12, Part 2):1966-74.
294. **Steen VD.**  
Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Médicale*. oct 2014;43(10):e305-14.
295. **Steen VD, Mayes MD, Merkel PA.**  
Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29):S29-31.
296. **Cisse MM, Seck SM, Karim DA, Fall K, Lemrabott AT, Diallo M, et al.**  
Scleroderma renal crisis in tropical region: two senegalese cases. *Pan Afr Med J*. 2015; 21:46.
297. **Steen VD, Medsger TA.**  
Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 17 oct 2000;133(8):600-3.
298. **Launay D, Baubet T, Cottencin O, Bérezné A, Zéphir H, Morell-Dubois S, et al.**

- Atteintes neuropsychiatriques au cours de la sclérodémie systémique. *Presse Médicale*. mai 2010;39(5):539-47.
299. **Steen VD, Medsger TA.**  
Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. nov 2000;43(11):2437-44.
300. **Héron E, Hernigou A, Fornes P, Chatellier G, Emmerich J, Fiessinger J-N.**  
[Central nervous system involvement in scleroderma]. *Ann Med Interne (Paris)*. mai 2002;153(3):179-82.
301. **Ajili F, Mersni A, Métoui L, Gharsallah I, Laabidi J, Battikh R, et al.**  
Une atteinte du système nerveux central au cours de la sclérodémie systémique. *Rev Médecine Interne*. déc 2011;32(12):e122-4.
302. **Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo M, Sulli A, et al.**  
White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. mai 2005;64(5):777-9.
303. **Bertinotti L, Mortilla M, Conforti ML, Colangelo N, Nacci F, Del Rosso A, et al.**  
Proton magnetic resonance spectroscopy reveals central neuroaxonal impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. mars 2006;33(3):546-51.
304. **Terrier B, Charbonneau F, Touzé E, Berezne A, Pagnoux C, Silvera S, et al.**  
Cerebral vasculopathy is associated with severe vascular manifestations in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. juill 2009;36(7):1486-94.
305. **Mohamed RHA, Nassef AA.**  
Brain magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 1 févr 2010;13(1):61-7.
306. **Mohammed RHA, Sabry YY, Nasef AA.**  
Brain MRI screening showing evidences of early central nervous system involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. mai 2011;31(5):667-71.
307. **Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger J-N.**  
Intracerebral Calcification in Systemic Sclerosis. *Stroke*. oct 1999;30(10):2183-5.
308. **Ward M, Curé J, Schabel S, Smith EA, Schumacher HR, Silver RM.**

- Symptomatic spinal calcinosis in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* oct 1997;40(10):1892-5.
309. **Schweitzer ME, Cervilla V, Manaster BJ, Gerharter J, Dalinka M, Peck WW, et al.**  
Cervical paraspinal calcification in collagen vascular diseases. *AJR Am J Roentgenol.* sept 1991;157(3):523-5.
310. **Petrocelli AR, Bassett LW, Mirra J, Gold RH, Brahn E. Scleroderma:**  
dystrophic calcification with spinal cord compression. *J Rheumatol.* nov 1988;15(11):1733-5.
311. **Porel T.**  
Atteinte neurologique au cours de la sclérodémie systémique: données de la Systemic Scleroderma Toulouse Cohort. Université Toulouse III – Paul Sabatier; 2020.
312. **Gordon RM, Silverstein A.**  
Neurologic manifestations in progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol.* févr 1970;22(2):126-34.
313. **Averbuch–Heller L, Steiner I, Abramsky O.**  
Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol.* déc 1992;49(12):1292-5.
314. **Alba MA, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al.**  
Early- versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine (Baltimore).* mars 2014;93(2):73-81.
315. **Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Shah AA, Hummers LK, Polydefkis M.**  
Symptomatic and Electrodiagnostic Features of Peripheral Neuropathy in Scleroderma. *Arthritis Care Res.* août 2016;68(8):1150-7.
316. **Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques–Neto JF, Appenzeller S.**  
Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2013;43(3):335-47.
317. **Baubet T, Brunet M, Garcia De La Peña–Lefebvre P, Taïeb O, Moro M–R, Guillevin L, et al.**  
[Psychiatric manifestations of systemic sclerosis]. *Ann Med Interne (Paris).* juin 2002;153(4):237-41.

- 318. Hietaharju A, Jääskeläinen S, Hietarinta M, Frey H.**  
Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation. *Acta Neurol Scand.* 1993 May;87(5):382-7.
- 319. Lee P, Bruni J, Sukenik S.**  
Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* août 1984;11(4):480-3.
- 320. Araújo FG, Amaral TN, Appenzeller S, de Carvalho JF.**  
Seizures in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* juill 2013;33(7):1721-4.
- 321. Roca RP, Wigley FM, White B.**  
Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum.* juin 1996;39(6):1035-40.
- 322. Angelopoulos NV, Drosos AA, Moutsopoulos HM.**  
Psychiatric symptoms associated with scleroderma. *Psychother Psychosom.* juin 2001;70(3):145-50.
- 323. Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, McGuire L.**  
Psychologic factors in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* mai 2003;29(2):427-39.
- 324. Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S, et al.**  
Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol.* août 2003;30(8):1782-7.
- 325. Legendre C, Allanore Y, Ferrand I, Kahan A.**  
Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Joint Bone Spine.* oct 2005;72(5):408-11.
- 326. Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, Boling C, Reed J, White B, et al.**  
The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain.* févr 2002;95(3):267-75.
- 327. Hyphantis TN, Tsifetaki N, Pappa C, Voulgari PV, Siafaka V, Bai M, et al.**  
Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. *J Psychosom Res.* janv 2007;62(1):47-56.
- 328. Beretta L, Astori S, Ferrario E, Caronni M, Raimondi M, Scorza R.**

- [Determinants of depression in 111 Italian patients with systemic sclerosis]. *Reumatismo*. sept 2006;58(3):219-25.
329. **Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM.**  
Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. janv 2005;32(1):51-7.
330. **Thombs BD, Hudson M, Taillefer SS, Baron M,**  
Canadian Scleroderma Research Group. Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 15 avr 2008;59(4):504-9.
331. **Baubet T, Ranque B, Taïeb O, Bérezné A, Bricou O, Mehallel S, et al.**  
Mood and anxiety disorders in systemic sclerosis patients. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. févr 2011;40(2):e111-119.
332. **Richards HL, Herrick AL, Griffin K, Gwilliam PDH, Loukes J, Fortune DG.**  
Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition. *Arthritis Rheum*. 15 oct 2003;49(5):689-96.
333. **Molteni M, Barili M, Eisera N, Scrofani S, Mascagni B, Zulian C, et al.**  
Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol*. oct 1997;15(5):529-34.
334. **Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA.**  
Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med*. oct 1981;95(4):431-5.
335. **Kahl LE, Medsger TA, Klein I.**  
Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. févr 1986;13(1):103-7.
336. **Mourier-Clavreul MC, Rousset H, Claudy A.**  
[Scleroderma and thyroid diseases]. *Ann Dermatol Venereol*. 1989;116(10):701-6.
337. **Ghayad E, Tohme A, Haddad F, Haddad C, Choueiry R.**  
[Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1997;148(4):307-10.

338. **Hax V, de Conto Oliveira J.**  
Gastric Antral Vascular Ectasia Causing Refractory Anemia in a Patient With Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* sept 2020;26(6):e180.
339. **El-Gendy H, Shohdy KS, Maghraby GG, Abadeer K, Mahmoud M.**  
Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: Where do we stand? *Int J Rheum Dis.* déc 2017;20(12):2133-9.
340. **Turrión Nieves AI, Moruno Cruz H, Romero Bogado ML, Perez Gómez A.**  
Upper gastrointestinal bleeding (watermelon stomach) in a patient with limited scleroderma (CREST syndrome). *Reumatol Clin.* déc 2017;13(6):361-2.
341. **Wielosz E, Majdan M.**  
Haematological abnormalities in systemic sclerosis. *Reumatologia.* 2020;58(3):1626.
342. **Gavriilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC.**  
Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne's Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Front Immunol.* 2019 Feb 27;10:337.
343. **Bennaser M, Jaziri F, Skouri W, Hentati O, Elleuch M, Madiha M, et al.**  
Atteinte hématologique au cours de la sclérodémie systémique. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2017;38:A170.
344. **Frayha RA, Shulman LE, Stevens MB.**  
Hematological abnormalities in scleroderma. A study of 180 cases. *Acta Haematol.* 1980;64(1):25-30.
345. **Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A, Canadian Scleroderma Research group, Baron M, et al.**  
Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res.* sept 2012;64(9):1405-14.
346. **Catano J, Guedon A, Riviere S, Carrat F, Mahevas T, Fain O, et al.**  
Survenue de cancers au cours de la sclérodémie systémique: facteurs de risque, impact sur la survie et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* oct 2019;40(10):637-44.
347. **Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT.**  
Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol.* oct 2010;163(4):800-6.

348. **Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Lumetti F, Iachetta F, Marcheselli L, et al.**  
Breast cancer in systemic sclerosis: results of a cross-linkage of an Italian Rheumatologic Center and a population-based Cancer Registry and review of the literature. *Autoimmun Rev.* févr 2014;13(2):132-7.
349. **Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al.**  
Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology.* 1 janv 2013;52(1):143-54.
350. **Zhang J-Q, Wan Y-N, Peng W-J, Yan J-W, Li B-Z, Mei B, et al.**  
The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* oct 2013;37(5):523-7.
351. **Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al.**  
Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 10 janv 2014;343(6167):152-7.
352. **Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al.**  
Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 14 févr 2014;16(1):R53.
353. **Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J.**  
Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin.* avr 2006;56(2):69-83.
354. **Orteu CH, Ong VH, Denton CP.**  
Scleroderma mimics – Clinical features and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2020;34(1):101489.
355. **Bessis D.**  
Syndromes sclérodermiques et états pseudosclérodermiques. In: Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhaud J-J, éditeurs. *Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées.* Paris: Springer; 2007. p. 55-68.
356. **Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V.**  
Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2014;44(2):208-19.
357. **Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al.**  
Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1897-905.

358. **Zanatta E, Codullo V, Avouac J, Allanore Y.**  
Données récentes sur la prise en charge clinique de la sclérodémie systémique. *Rev Rhum.* janv 2021;88(1):24-31.
359. **Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al.**  
Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2010;69(10):1809-15.
360. **Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al.**  
Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. mai 2017;69(5):1067-77.
361. **Vincent Sobanski.**  
Les auto-anticorps: marqueurs immunologiques de l'hétérogénéité de la sclérodémie systémique. [LILLE]: LILLE 2 - DROIT ET SANTE; 2017.
362. **Bacha S, Hamadache K, Berdous L.**  
"Profil en auto-anticorps anti-nucléaires dans la sclérodémie systémique". 9 juill 2020 ; Disponible sur: <https://dl.ummo.dz/handle/ummo/11815>.
363. **Meyer OC, Fertig N, Lucas M, Somogyi N, Medsger TA.**  
Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* janv 2007;34(1):1049.
364. **Coral-Alvarado PX, Garces MF, Caminos JE, Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Quintana G.**  
Serum Endoglin Levels in Patients Suffering from Systemic Sclerosis and Elevated Systolic Pulmonary Arterial Pressure. *Int J Rheumatol.* 2010; 2010 : 2010: 969383. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943106/>
365. **Rodriguez-Reyna TS, Hinojosa-Azaola A, Martinez-Reyes C, Nuñez-Alvarez CA, Torrico-Lavayen R, García-Hernández JL, et al.**  
Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity.* nov 2011;44(7):576-84.
366. **Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al.**  
Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R172.

367. **Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venrooij WJ, Høier-Madsen M, Wiik A, et al.**  
Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* janv 1998;37(1):39-45.
368. **Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A.**  
The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2003;42(4):534-40.
369. **Pradhan V, Rajadhyaksha A, Nadkar M, Pandit P, Surve P, Lecerf M, et al.**  
Clinical and autoimmune profile of scleroderma patients from Western India. *Int J Rheumatol.* 2014;2014:983781.
370. **Sujau I, Ng CT, Sthaneshwar P, Sockalingam S, Cheah TE, Yahya F, et al.**  
Clinical and autoantibody profile in systemic sclerosis: baseline characteristics from a West Malaysian cohort. *Int J Rheum Dis.* mai 2015;18(4):459-65.
371. **Braham A, Baccouche D, Ben Ghorbel I, Mokni M, Houman MH, Ben Osman-Dahri A, et al.**  
La sclérodémie systémique en Tunisie, étude de 71 observations. *Rev Médecine Interne.* déc 2003;24:428s-9s.
372. **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.* juin 2019;40:A143-4.
373. **Tahiat A, Allam I, Abdessemed A, Mellal Y, Nebbab R, Ladjouze-Rezig A, et al.**  
Autoantibody profile in a cohort of Algerian patients with systemic sclerosis. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 avr 2020;78(2):126-33.
374. **Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, et al.**  
Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol.* 2015 Aug 20;6:412.
375. **Codullo V, Bardoni A, Salvini R, Montecucco C.**  
Antinuclear antibodies in systemic sclerosis. *Future Rheumatol.* juin 2006;1(3):365-71.
376. **Raslan A, Stermer C, Hsu V.**  
The Clinical Relevance of Common ANA Patterns in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10).

- 377. Carcaud C.**  
Étude des anticorps anti-BICD2 dans la cohorte Aquitaine de sclérodémie systémique «Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis» (VISS). Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02066946.
- 378. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L.**  
Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. Clin Rev Allergy Immunol. févr 2020;58(1):40-51.
- 379. Kayser C, Fritzler MJ.**  
Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Unanswered Questions. Front Immunol [Internet]. 2015 [cité 11 mai 2021];6.
- 380. Fritzler MJ, Choi MY.**  
Editorial: Are Autoantibodies Involved in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis? Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. sept 2016;68(9):2067-70.
- 381. Hachulla E, Dubucquoi S.**  
Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodémie systémique. Rev Médecine Interne. juin 2004;25(6):442-7.
- 382. Reveille JD, Solomon DH.**  
Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthritis Care Res. 2003;49(3):399-412.
- 383. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, et al.**  
Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. févr 2002;61(2):121-7.
- 384. Heijnen IAFM, Foocharoen C, Bannert B, Carreira PE, Caporali R, Smith V, et al.**  
Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis: a EUSTAR group-based study. Clin Exp Rheumatol. avr 2013;31(2 Suppl 76):96-102.
- 385. 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. mars 2020;72(3):465-76.
- 386. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ.**

- Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* janv 2013;12(3):340-54.
387. **Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Wright TM.**  
Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* mai 2003;48(5):1363-73.
388. **Dobrota R, Maurer B, Graf N, Jordan S, Mihai C, Kowal-Bielecka O, et al.**  
Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis. *Ann Rheum Dis.* oct 2016;75(10):1743-8.
389. **Srivastava N, Hudson M, Tatibouet S, Wang M, Baron M, Fritzler MJ.**  
Thinking outside the box—The associations with cutaneous involvement and autoantibody status in systemic sclerosis are not always what we expect. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2015;45(2):184-9.
390. **Tieu A, Chaigne B, Dunogué B, Dion J, Regent A, Legendre P, et al.**  
Anticorps versus phénotype dans la sclérodémie systémique : une étude de cas-témoins. *Rev Médecine Interne.* juin 2019;40:A81.
391. **Foocharoen C, Suwannachat P, Netwjitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R, et al.**  
Clinical differences between Thai systemic sclerosis patients with positive versus negative anti-topoisomerase I. *Int J Rheum Dis.* mars 2016;19(3):312-20.
392. **Steen VD.**  
Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2005;35(1):35-42.
393. **Poormoghim H, Moghadam AS, Moradi-Lakeh M, Jafarzadeh M, Asadifar B, Ghelman M, et al.**  
Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features in 100 Iranian patients. *Rheumatol Int.* 1 août 2013;33(8):1943-50.
394. **Aeschlimann A, Meyer O, Bourgeois P, Haim T, Belmatoug N, Palazzo E, et al.**  
Anti-Scl-70 antibodies detected by immunoblotting in progressive systemic sclerosis: specificity and clinical correlations. *Ann Rheum Dis.* déc 1989;48(12):992-7.
395. **Chabchoub I, Ben Salah R, Ben Hamad M, Regaieg N, Frikha F, Jallouli M, et al.**  
Profil immunologique au cours de la sclérodémie systémique: à propos de 78 cas. *Rev Médecine Interne.* déc 2019;40:A148.
396. **Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al.**

- Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* sept 2013;65(9):2412-23.
397. **Radić M, Martinović Kaliterna D, Ljutić D.**  
The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* août 2006;24(4):407-12.
398. **Nishijima C, Sato S, Hasegawa M, Nagaoka T, Hirata A, Komatsu K, et al.**  
Renal vascular damage in Japanese patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2001;40(4):406-9.
399. **Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M.**  
Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* janv 1994;37(1):75-83.
400. **Ho KT, Reveille JD.**  
The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):80-93.
401. **Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Van de Putte LB, Verheijen R, Van Venrooij W, Croockewit AJ.**  
Rebound of anti-topoisomerase I antibody titres after plasma exchange. *Ann Rheum Dis.* mars 1993;52(3):246-7.
402. **Sharma S, Kumar U.**  
Scleroderma overlap syndromes. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):831-3.
403. **Barnes J, Mayes MD.**  
Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2012;24(2):165-70.
404. **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.* avr 2015;74(4):730-7.
405. **Foocharoen C, Netwijtpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R.**  
Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *Int J Rheum Dis.* sept 2016;19(9):913-23.

406. **Caramaschi P, Biasi D, Volpe A, Carletto A, Cecchetto M, Bambara LM.**  
Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int.* févr  
2007;27(4):407-10.

407. **Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Mantilla RD, Chalem P, et al.**  
Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *J Autoimmun.* sept 2008;31(2):156-9.
408. **Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al.**  
Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev.* janv 2013;12(3):363-73.
409. **Pope JE.**  
Scleroderma overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2002;14(6):704-10.
410. **Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP.**  
Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol.* nov 2011;38(11):2406-9.
411. **Elhattab FZ, Essaadouni L.**  
Incidence du lupus systémique à Marrakech. *Rev Med Interne.* Juin 2013; 40(21,1001):A105.

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.  
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة  
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

# مضادات الأجسام المضادة لتوبويزوميراز | ومرض تصلب الجلد الجهازى لدى عينة من المغاربة

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/07/01

من طرف

**السيدة سارة أيت اسوس**

المزداة في 1994/09/14 بالتقدير

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

تصلب الجلد الجهازى - مضادات الأجسام الذاتية - مضادات الأجسام لمضادات توبويزوميراز | -  
الصبغة المنتشرة - مرض الرئة الخلالي المنتشر - تقرحات على مستوى الأصابع.

## اللجنة

الرئيس

س. أمال

السيد

أستاذ في أمراض الجلد

المشرف

ب. أدمو

السيد

أستاذ في أمراض المناعة

ل. السعدوني

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

أ. بلخو

السيدة

أستاذة في طب المفاصل والعظام

الحكام {