



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

Année 2018

Thèse N° 083

Profil immunoclinique de la sclérodermie systémique

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/05/2018

PAR

Mlle : Hajar JOULAL

Née le 11/02/1991 à RABAT

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Sclérodermie systémique, auto-anticorps, profil immuno-clinique,
Forme limitée, forme diffuse, syndrome de chevauchement,
Anti-centromères, anti-topoisomérase I, anti-PMScI

JURY

Mr. AMAL Saïd Professeur de Dermatologie	PRESIDENT
Mr. ADMOU Brahim Professeur d'immunologie	RAPPORTEUR
Mr. NIAMANE Radouane Professeur de Rhumatologie	} JUGES
Mr. ZYANI Mohammed Professeur Agrégé de Médecine interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقَدْ عَلِمْنَا

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمِ



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.





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
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT Ridouan	BENOMAR	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim		Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed		Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman		Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi		Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir		Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed		Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed		Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha		Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat		Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled		Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria		Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane		Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane		Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha		Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila		Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani		Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa		Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua		Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologiecytogénéti que
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire

BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgiegénérale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgiegénérale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne

EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELOQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo-phtisiologie

GAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



Dédicaces



A mes très chers parents

Lalla Mahjouba IDRISSI et Mohammed JOULAL

A ceux qui m'ont tout donné sans compter, à ceux qui m'ont soutenue toute ma vie, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurés pour mon éducation, et mon bien être, Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. J'espère rester toujours digne de votre estime.

Puisse Allah Le Tout Puissant vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous accorde longue et heureuse vie que vous puissiez me guider vers d'autres pas si sereinement et affectueusement

A ma chère Sœur

Nada JOULAL

*Je ne sais pas quoi dire ! Merci pour la joie que tu m'as procurée
Merci énormément pour ton aide et ta générosité. Je te dédie le fruit de mes
3 ans de travail, toi qui m'as soutenue durant ce long parcours
Infiniment de fois, toi qui es parvenu à dessiner le sourire sur mes lèvres, je
T'en serais à tout jamais reconnaissante.*

*Bénie soît-tu ! Puisse Dieu te combler de bonheur, de santé et te procurer
Longue vie*

A ma très chère sœur !





A Mes cousins Basma et Yasser NADIOUI

A tout ce qu'on a passé ensemble, à tous nos bêtises et nos petits complots, aux sentiments d'amours qui nous unissent. Je ne remercierai jamais assez Dieu pour votre présence dans ma vie. Que nos liens restent toujours solides et que Dieu nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos rêves ensemble.

A La mémoire de Khalti IDRISIA

J'aurai tant aimé que tu sois aujourd'hui. Je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères.

Qu'Allah t'accorde sa miséricorde et t'accueille dans son paradis.

أمين

A ma chère Khalti Fatima

L'affection et l'amour que je te porte Khalti sont sans limites. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect que j'ai pour toi. Puisse dieu te préserver et te procurer tout le bonheur et la prospérité. Je te souhaite tout le bonheur du monde

Parce que tu mérites le meilleur.

A mes grandes mères, A toute la famille IDRISSE et JOULAL, oncles et tantes, cousins et cousines maternels et paternels :

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance et patience. J'ai toujours senti votre présence à mes côtés, je vous en suis reconnaissante. Recevez ce travail en signe de mon grand amour et affection





A mes très chères amies

Karima B, Layla B, Sara A, Sara B et Yasmine T

A toutes les heures qu'on a passé ensemble, à nos moments de fous rires, nos petits secrets et clins d'œil, En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs qu'on a accumulés, je vous dédie ce travail et Je souhaite que nous puissions rester unies dans la tendresse et la fidélité et j'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et réussite

A mes chères amies et camarades de guerre

Hasnaa K, Mouna J, Nidal H, Ilham L, Sara B, et Amal O

*A tous nos moments ensemble, aux forts liens qui nous ont unies, à toute les gardes qu'on a passées, les meilleures et les pires. Que notre amitié reste éternelle.
Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A MES CHÈRES AMIS ET COLLÈGUES

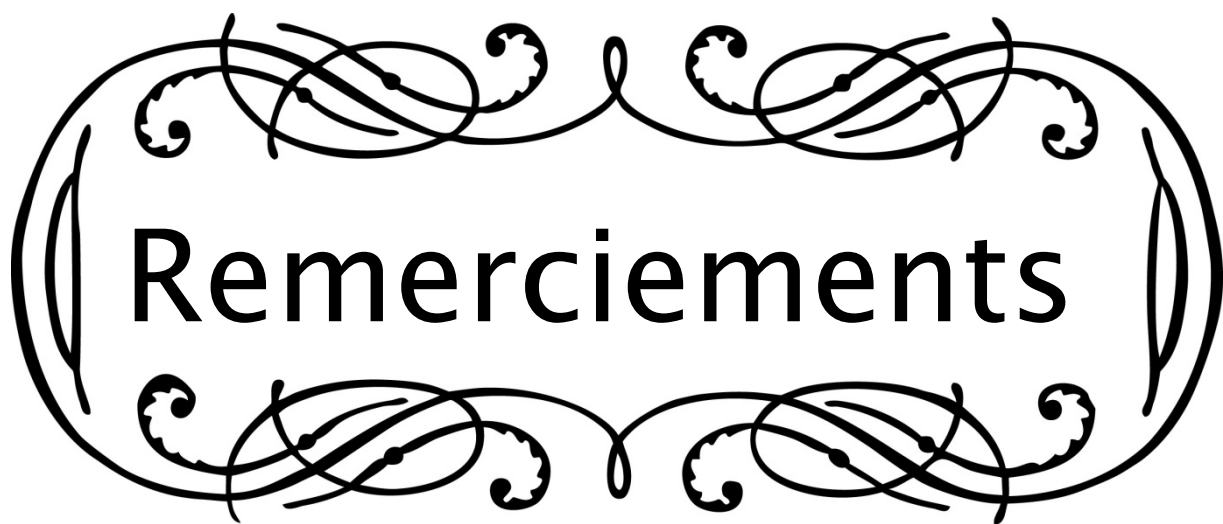
Souad El Bacha, Khaoula Khalil, Rania Khalil, Ghita Khabote, Djeïnaba Kane, Zinah Idrissi, Fadoua Jaafari, Khadija Saadi, Nezha El Bouhi, Soukaina Benbakh, Taha Hounain, Saad Lamjadli, Oussama Jaddi, Aïman Ismail, Abou bakr Imzil, Aarad Yassine et Chihab Bouyaali

A madame Majda Boussif

Secrétaire du service de Médecine interne au CHU ERRAZI

A votre gentillesse et bienveillance





Remerciements



*À notre cher Maître et rapporteur de thèse :
Monsieur le Professeur A.D.M.O.U. Brahim*

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. J'ai pour vous cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limite. Je serais toujours reconnaissante pour votre grande disponibilité et votre simplicité et votre patience. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude, veuillez toutefois accepter mes sincères remerciements et veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

*À mon maître et président de thèse
Monsieur le Professeur A.M.A.L. Saïd*

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





À mon maître et juge de thèse
Monsieur le professeur NAFANE Radouane

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence et de l'intérêt que vous avez porté à notre sujet de thèse. Cet honneur me touche beaucoup et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.

À mon maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur ZYANJ Mohammed

C'est un grand honneur pour nous que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mes sentiments les plus respectueux

À mon maître
ADARMOUHI Latifa

Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et de la profonde estime que je porte à votre personne. Votre aide et encadrement de ce travail était d'un grand apport, veuillez accepter professeur l'expression de mes remerciements les plus distingués





Abréviations

AAN	Anticorps Antinucléaires
ACA	Anticorps Anti-Centromères
ADN / ARN	Acide Désoxyribonucléique / Acide Ribonucléique
AFA	Anti-Fibrillarine
Anti-CCP	Anticorps Anti-Peptides Cycliques Citrullinés
APL	Anticorps Anti-Phospholipides
ATA	Anti-Topoisomérase
CE	Cellules Endothéliales
CIM	Classification Internationale Des Maladies
CMV	Cytomégalovirus
CPK	Créatine Phosphokinase
DAMP	Dammage-Associated Molecular Patterns
ECG / EMG	Electrocardiogramme / Electromyogramme
ENA	Anti-Antigènes Nucléaires Solubles
EPP	Electrophorèse Des Protéines Plasmatiques
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FOGD	Fibroskopie Œsogastroduodénale
FR	Facteur Rhumatoïde
HP	Helicobacter Pylori
HTA	Hypertension Artérielle
LES	Lupus Erythémateux Systémique
MAI	Maladie Auto Immune
MMP	Matrix Métalloprotéinases
PAD / PAS	Pression Artérielle Diastolique / Systolique
PAPm	Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PID	Pneumopathie Interstitielle diffuse
PDFG	Platelet-Derived Growth Factor
PM-scl	Polymyosite - Sclérodermie
PR	Phénomène de Raynaud
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
ScS	Sclérodermie Systémique
ScSd	Sclérodermie Systémique Diffuse
ScSI	Sclérodermie Systémique Limitée
TDM	Tomodensitométrie
TGF-β	Transforming Growth Factor
TLR	Toll-Like Receptor

INTRODUCTION.....	2
MATERIELS ET METHODES	4
I. TYPE DE L'ETUDE.....	5
1. <i>Lieu</i>	5
2. <i>Durée</i>	5
II. POPULATION CIBLE	5
1. <i>Critères d'inclusion</i>	5
2. <i>Critères d'exclusion</i>	5
3. <i>Critères diagnostiques</i>	6
III. PARAMETRES ETUDIES.....	6
1. <i>Paramètres cliniques</i>	6
2. <i>Paramètres paracliniques</i>	7
3. <i>Paramètres immunologiques</i>	7
4. <i>Définitions</i>	8
IV. APPROCHE DU DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE :	8
V. SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES.....	9
VI. CONSIDERATIONS ETHIQUES :	9
RESULTATS :	10
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:.....	11
1. <i>Répartition selon le sexe</i> :.....	11
2. <i>Répartition selon l'âge</i> :.....	11
3. <i>Répartition selon l'origine géographique</i>	12
4. <i>Activité professionnelle</i>	12
5. <i>Antécédents médicaux</i>	12
II. DONNEES CLINIQUES :.....	14
1. <i>Délai de consultation</i> :.....	14
2. <i>Répartition selon la forme clinique</i> :.....	14
3. <i>Manifestations cliniques</i> :.....	15
III. DONNEES BIOLOGIQUES :	33
1. <i>L'hémogramme</i> :.....	33
2. <i>Bilan inflammatoire</i>	35
3. <i>Autres bilans biologiques</i>	35
IV. LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES :.....	35
1. <i>Les résultats des auto-anticorps</i> :.....	35
2. <i>Profils des auto-anticorps</i> :.....	39

3.	<i>Analyse bivariée :</i>	40
DISCUSSION:	48
I.	HISTOIRE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE	48
II.	LES CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE :	50
III.	PHYSIOPATHOLOGIE	52
1.	<i>Dysfonctionnement endothélial dans la sclérodemie systémique</i>	52
2.	<i>Les anomalies immunitaires</i>	55
3.	<i>Fibrogenèse au cours de la sclérodemie systémique</i>	57
4.	<i>Conséquences cliniques :</i>	60
IV.	LES FACTEURS DE RISQUE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE	61
1.	<i>Les facteurs génétiques</i>	61
2.	<i>Les facteurs environnementaux</i>	61
3.	<i>Le rôle de la grossesse et microchimérisme</i>	61
V.	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	62
1.	<i>Incidence et prévalence</i>	62
2.	<i>Sexe</i>	63
3.	<i>Age</i>	64
VI.	FORMES CLINIQUES	65
1.	<i>Forme diffuse et limitée</i>	65
2.	<i>Sclérodemie systémique sine scleroderma</i>	66
VII.	ETUDE CLINIQUE.....	68
1.	<i>Phénomène de Raynaud</i>	68
2.	<i>Manifestations cutanéomuqueuses</i>	70
3.	<i>Manifestations digestives</i>	75
4.	<i>Manifestations respiratoires</i>	78
5.	<i>Manifestations cardiaques</i>	83
6.	<i>Manifestations musculo-squelettiques :</i>	85
7.	<i>Atteinte rénale</i>	89
8.	<i>Autres atteintes :</i>	91
9.	<i>Sclérodemie systémique et cancer :</i>	93
10.	<i>Diagnostic différentiel :</i>	94
11.	<i>Pronostic :</i>	94
VIII.	PROFIL IMMUNOLOGIQUE DE LA SCLERODERMIE	98
1.	<i>Les anticorps antinucléaires :</i>	98
2.	<i>Anticorps antinucléaires spécifiques à la sclérodemie :</i>	104
3.	<i>AAN associés à la sclérodemie systémique</i>	117

4.	<i>Autres anticorps retrouvés au cours de la sclérodermie systémique.....</i>	<i>123</i>
5.	<i>Sclérodermie systémiques AAN-négative :</i>	<i>126</i>
6.	<i>Exclusivité des anticorps associés à la sclérodermie :.....</i>	<i>127</i>
7.	<i>Pathogénicité des auto-anticorps au cours de la sclérodermie systémique</i>	<i>129</i>
IX.	SCLERODERMIE-SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT :	131
X.	RECOMMANDATIONS :.....	132
XI.	LIMITES DE L'ETUDE :.....	135
	CONCLUSION.....	136
	ANNEXES.....	139
	RESUMES	152
	BIBLIOGRAPHIE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.



Introduction

La sclérodermie est une maladie auto-immune du tissu conjonctif, caractérisée par une microangiopathie diffuse, responsable d'une fibrose vasculaire et tissulaire généralisée.

Elle touche avec prédilection les femmes, essentiellement entre 40 et 60 ans. De rares cas ont été rapportés chez les sujets de moins de 20 ans (1).

C'est une pathologie à distribution mondiale, mais dont l'épidémiologie est encore mal connue, ceci est dû en partie à son polymorphisme clinique, qui peut aller de l'absence de l'atteinte cutanée dans la forme « sine scleroderma » à une atteinte cutanée diffuse, ce qui est responsable d'une sous-estimation de son incidence et de sa prévalence (2).

La physiopathologie de la sclérodermie reste encore insuffisamment élucidée, cependant, un fond de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux (virus, toxiques, autres) sont incriminés dans son étiopathogénie. Les lésions endothéliales diffuses représentent l'atteinte dominante avec libération de nombreux médiateurs responsables du déclenchement de phénomènes inflammatoires et auto-immuns aboutissant à une production excessive de la matrice extracellulaire par les fibroblastes sous l'effet de facteurs de croissance et de cytokines, synthétisés par les lymphocytaires T, les cellules endothéliales et les fibroblastes(3), et à la production d'une variété d'auto-anticorps caractéristiques de la maladie(4)

La sclérodermie est caractérisée par un polymorphisme clinique avec prédominance de l'atteinte cutanée, et plusieurs atteintes viscérales d'ordre fonctionnel ou organique dont certaines d'entre elles conditionnent le pronostic de la maladie (4).

En pratique courante, le diagnostic est essentiellement clinique, supporté par un bilan paraclinique général qui a pour but de faire le bilan des atteintes systémiques et de mettre en évidence d'éventuelles pathologies auto-immunes associées, La pratique de la capillaroscopie unguéale est importante afin d'objectiver des lésions histologiques caractéristiques de la maladie (4).

La place du bilan immunologique est incontournable dans la démarche diagnostique de la sclérodémie du fait de son intérêt diagnostique et également pronostique. En effet, les anticorps anti-nucléaires (AAN) sont présents dans la majorité des cas, leur identification permet de déterminer non seulement la forme clinique, tel le cas des anticorps anti-centromère (ACA) et anti-topoisomérase I (ATA) appelés aussi anti-Scl70, mais également d'orienter vers une atteinte viscérale spécifique, ce qui est le cas notamment des anticorps anti-ARN polymérase I et anti-fibrillarine (5).

Notre étude a pour objectif principal :

- De déterminer le profil immunologique de la sclérodémie systémique chez une population adulte au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech ;

Et pour objectifs secondaires :

- D'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques de la sclérodémie systémique ;
- D'identifier les formes clinico-immunologiques de la sclérodémie systémique ;
- De caractériser le profil immunologique des cas de sclérodémie systémique associée à d'autres maladies auto-immunes.



Matériel et Méthodes

I.Type de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique, multicentrique et rétrospective portant sur les cas de sclérodémie systémique.

1. Lieu

- Laboratoire d'immunologie du CHU Mohammed VI de Marrakech
- Service de dermatologie au CHU Mohammed VI de Marrakech
- Service de dermatologie de l'hôpital militaire Avicenne
- Service de médecine interne du CHU Mohammed VI
- Service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne
- Service de rhumatologie du CHU Mohammed VI
- Service de rhumatologie de l'hôpital militaire Avicenne

2. Durée

L'étude s'est déroulée sur 2 années, et a inclus les patients colligés durant une période de 4 ans (de janvier 2013 à décembre 2016).

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 systémique ;
- ✓ 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 de classification de la maladie (tableau I). Le score correspond à la somme des valeurs maximales obtenues dans chaque catégorie. Tout patient dont le score est ≥ 9 est classé comme atteint de sclérodémie systémique (6).

Tableau I : Les nouveaux critères ACR/EULAR de classification de la sclérodémie systémique (2013)

Domaines	Critères	Valeur
Epaississement cutané des doigts	Doigts boudinés	2
	Tous les doigts dépassant les MCP	4
Lésions pulpaire	Ulcère digital pulpaire	2
	Cicatrices	3
Télangiectasies		2
Anomalies à la capillaroscopie		2
Atteinte pulmonaire	HTAP	2
	Pneumopathie interstitielle	
Phénomène de Raynaud		3
Auto-anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique	Anti-centromères	3
	Anti-DNA topoisomérase I	
	Anti-RNA polymérase III	

III. Paramètres étudiés

Les paramètres étudiés ont été recueillis à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe 1), à partir des données de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens paracliniques suivants :

1. Paramètres cliniques

- Paramètres sociodémographiques : sexe, âge, origine, profession, niveau socioéconomique ;
- Antécédents médicaux ;
- Délai avant consultation ;

- Manifestations cliniques (signes fonctionnels et signes physiques) des atteintes dermatologiques et systémiques.

2. Paramètres paracliniques

- Biologie : hémogramme, VS, CRP, bilan hépatique, bilan rénal, bilan phosphocalcique, etc.
- Imagerie : radiographie standard, tomodensitométrie thoracique, échocardiographie.
- Endoscopie : la fibroscopie œsogastroduodénale.
- Autres explorations : capillaroscopie péri-unguéale, EFR, ECG...

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

3. Paramètres immunologiques

L'étude du profil immunologique a porté sur la recherche des anticorps suivants :

- *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 $1/80 \leq 18$ 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) ou et/ou par immunofluorescence indirecte sur substrat de *Crithidia Luciliae* (Kallstad, Biorad, seuil : 1/5).

- *Autres anticorps en fonction des pathologies associées* : facteur rhumatoïde, Anticorps anti-CCP, anti-TPO, anticorps anti-mitochondries, ANCA, anticorps anti-phospholipides.

4. Définitions

4.1 Formes cliniques

- ◆ *Sclérodémie systémique limitée* : regroupe les cas où la sclérose cutanée est absente (sclérodémie sine scleroderma), ou ne dépasse pas les articulations métacarpo-phalangiennes (la sclérodémie systémique cutanée limitée).
- ◆ *Sclérodémie cutanée diffuse* : où la sclérose cutanée dépasse les articulations métacarpo-phalangiennes.
- ◆ *Syndrome de chevauchement* : Le diagnostic d'un syndrome de chevauchement 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).

Il est important de noter que la sclérose cutanée de la face et du cou est une atteinte qui est fréquente dans les deux formes et, par conséquent, elle n'intervient pas dans la classification de la sclérodémie systémique. Le patient est donc classé porteur d'une forme limitée sauf mention explicite d'une atteinte cutanée proximale.

4.2 Définition des atteintes :

Les définitions adoptées pour la recherche des différentes atteintes cliniques relevées dans notre étude seront détaillées dans l'annexe 2.

IV. Approche du diagnostic immunologique :

Sous les nouveaux critères ACR/EULAR 2013, le bilan immunologique a été intégré comme élément de la grille de classification de la sclérodémie systémique, permettant l'inclusion de certains patients non pris en compte sous les anciens critères ACR 1980, et ayant un rôle important dans la définition des formes cliniques de la maladie, voire même sa détection à un stade précoce.

V.Saisie et analyse des données

La saisie des données puis leur analyse ont été réalisées moyennant le programme Excel et le logiciel SPSS sous l'encadrement du service d'épidémiologie du centre de recherche clinique au CHU Mohammed VI. Toute association pour laquelle la valeur- p était inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

VI.Considérations éthiques :

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



Résultats

I. Données épidémiologiques :

Le nombre de patients répondant aux critères d'inclusion était de 52.

1. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, les femmes représentaient 92.3 % des cas étudiés (n=48), tandis que les hommes constituaient 7.7 % (n=4). Le sex-ratio F/H était de 12 (Figure 1).

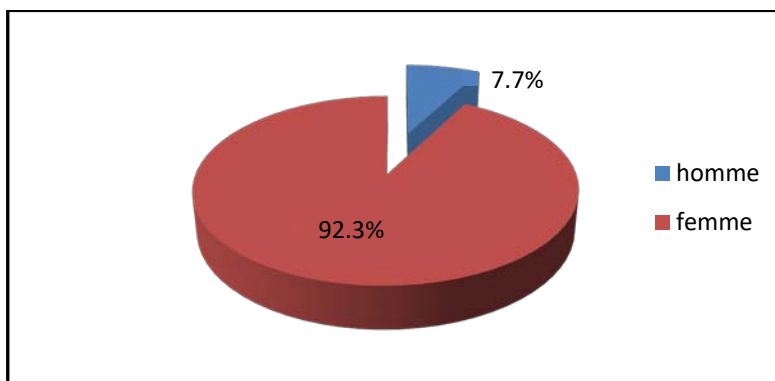


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic était de 42 ans \pm 13, avec des extrêmes de 17 et 85 ans.

La répartition des patients par tranches d'âges (figure 2) a montré une augmentation croissante des cas de la 2^{ème} à la 4^{ème} décade, et un nombre plus important de cas diagnostiqués au-delà de 40 ans.

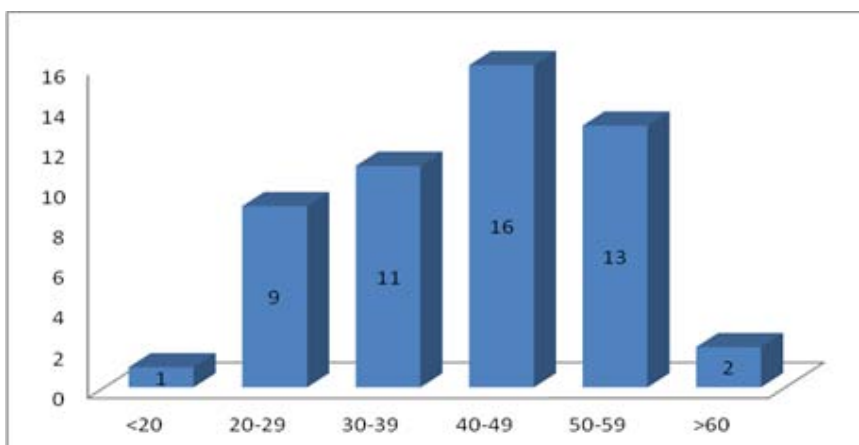


Figure 2 : Répartition des patients par tranches d'âge

3. Répartition selon l'origine géographique

L'origine urbaine comptait pour 78.3 % des cas (n=36), l'origine périurbaine pour 15.2 % (n=7), tandis que 6.5 % des patients étaient d'origine rurale (n=3) (Figure 3).

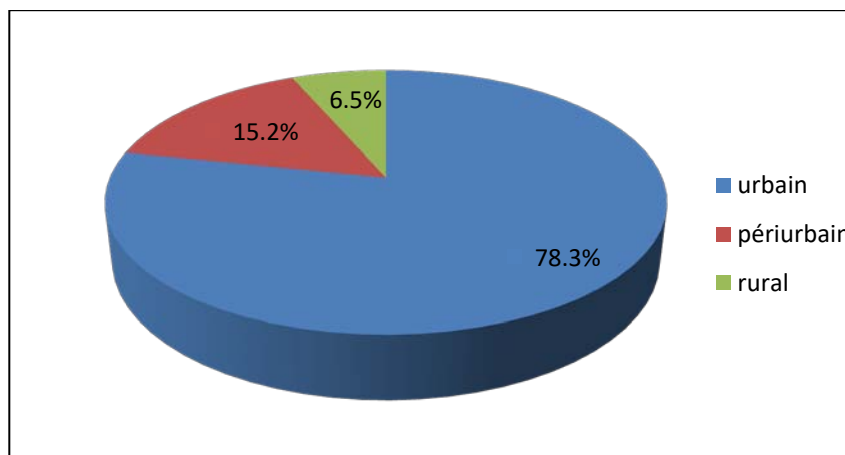


Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine géographique

4. Activité professionnelle

Les femmes au foyer représentaient la majorité des cas retenus à raison de 92.7 % (n=38), les enseignants représentaient 4.9 % (n=2), les autres métiers étaient moins fréquents. Nous n'avons relevé aucun cas d'exposition professionnelle particulière dans les dossiers des patients.

5. Antécédents médicaux

5.1 Association à d'autres maladies auto-immunes

L'association de la sclérodémie systémique à une maladie auto-immune (MAI) a été notée chez 22 patients, soit 42,3 % des cas. L'association de plus d'une seule maladie auto-immune a été retrouvée dans 7 cas. Le tableau II rapporte la fréquence des MAI retrouvées dans notre échantillon.

Tableau II : Maladies auto-immunes associées à la sclérodémie dans notre série

Maladies auto-immunes	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome de Gougerot-Sjögren	9	17.3 %
Lupus érythémateux systémique	9	17.3 %
Polyarthrite rhumatoïde	4	7.7 %
Dermato/polymyosite	3	5.8 %
Vitiligo	2	3.8 %
Diabète auto-immun	2	3.8 %
Cirrhose biliaire primitive	1	1.9 %

Parmi les cas de syndrome de chevauchement relevés dans notre série, 9 (52.9%) avaient un tableau de ScS associée au syndrome de Gougerot Sjögren, 9 cas (52.9%) avaient une Scs associée au LES, 4 cas (23.5%) avaient une polyarthrite rhumatoïde, 3 cas (17.6%) avaient une dermato/polymyosite. Le vitiligo et le diabète auto-immun ont été retrouvés chez deux patients chacun (11.7%) et la cirrhose biliaire primitive chez un seul patient (5.9%).

5.2 Autres pathologies associées à la sclérodémie systémique :

Dans notre série, trois cas de sclérodémie systémique étaient associés à une spondylarthropathie, soit 5.8 % des cas, incluant 2 cas de spondylarthrite ankylosante et 1 cas de rhumatisme psoriasique.

L'atteinte thyroïdienne était retrouvée chez 6 patients, soit 11.5 %, dont 3 cas d'hypothyroïdie (sous traitement hormonal substitutif), et 3 cas de goitre euthyroïdien. Aucun cas de thyroïdite auto-immune n'a été mis en évidence dans notre série.

5.3 Cancers associés :

Aucun ATCD de malignité n'a été retrouvé chez les patients inclus dans l'étude.

5.4 Cas similaires dans la famille :

La sclérodermie a été relevée chez la famille dans 2 cas de notre série.

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

La durée moyenne d'évolution avant la première consultation était de 5.1 ans \pm 4.8 ans, avec des délais variant de 3 mois à 20 ans.

2. Répartition selon la forme clinique :

Les patients ont été répartis comme suit (Figure 4) :

- 24 patients étaient atteints de la forme systémique diffuse, soit 46.1% des cas.
- 11 patients étaient porteurs de la forme systémique limitée, soit 21.2 % des cas.
- 17 patients étaient porteurs d'un syndrome de chevauchement, soit 32.7 %

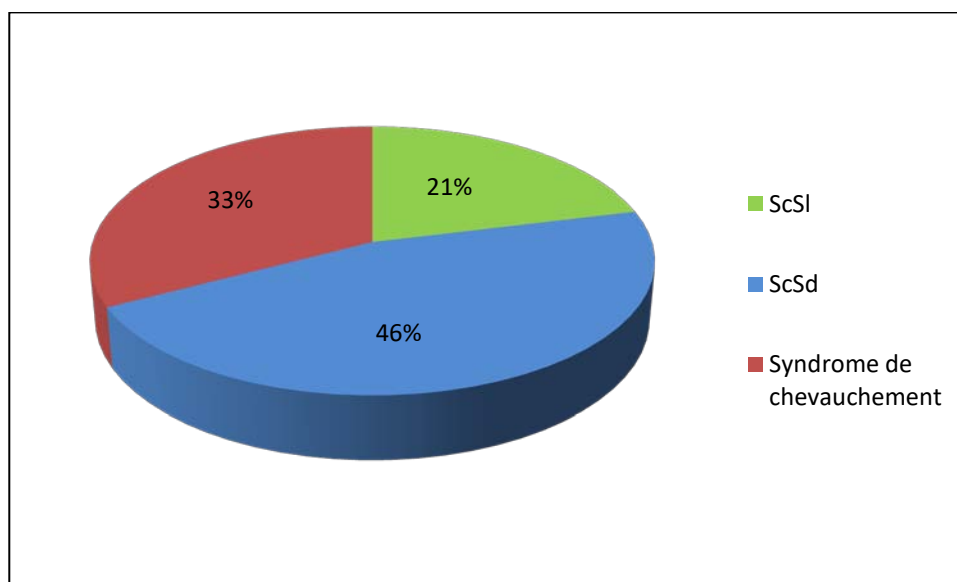


Figure 4 : Répartition des patients selon la forme clinique de la SCS

3. Manifestations cliniques :

Les différentes atteintes systémiques relevées dans notre série sont résumées dans le tableau III, puis détaillées dans leurs sections respectives.

Tableau III : Atteintes systémiques retrouvées dans notre série

Type d'atteinte clinique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte dermatologique	52	100
Atteinte rhumatologique	47	90.4
Phénomène de Raynaud	43	82.7
Atteinte respiratoire	35	67.3
Atteinte digestive	33	63.5
Atteinte cardiaque	18	34.6
Atteinte musculaire	14	26.9
Atteinte neuropsychiatrique	13	25
Atteinte rénale	2	3.8

3.1 Atteinte dermatologique :

L'atteinte dermatologique a été retrouvée chez la totalité des patients, dominée par la sclérose cutanée et la sclérodactylie (Tableau IV, Figure 5). La sclérose cutanée était de type proximal dans 52.9 % des cas, et distal dans 47.1 % des cas.

Tableau IV : Manifestations cutanées retrouvées dans notre série

Type de Manifestations cutanées	Nombre	Pourcentage	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Sclérose cutanée	51	98.1 %	10	24	17
↳ Limitée	20	38.5 %	10	0	10
↳ Diffuse	30	57.7 %	0	27	7
Sclérodactylie	42	80.8 %	10	18	14
Cicatrices digitales	18	34.6 %	1	14	3
Ulcères pulpaire	14	26.9 %	4	6	4
Télangiectasies	13	25 %	4	6	3
Calcifications sous cutanées	2	3.8 %	0	1	1

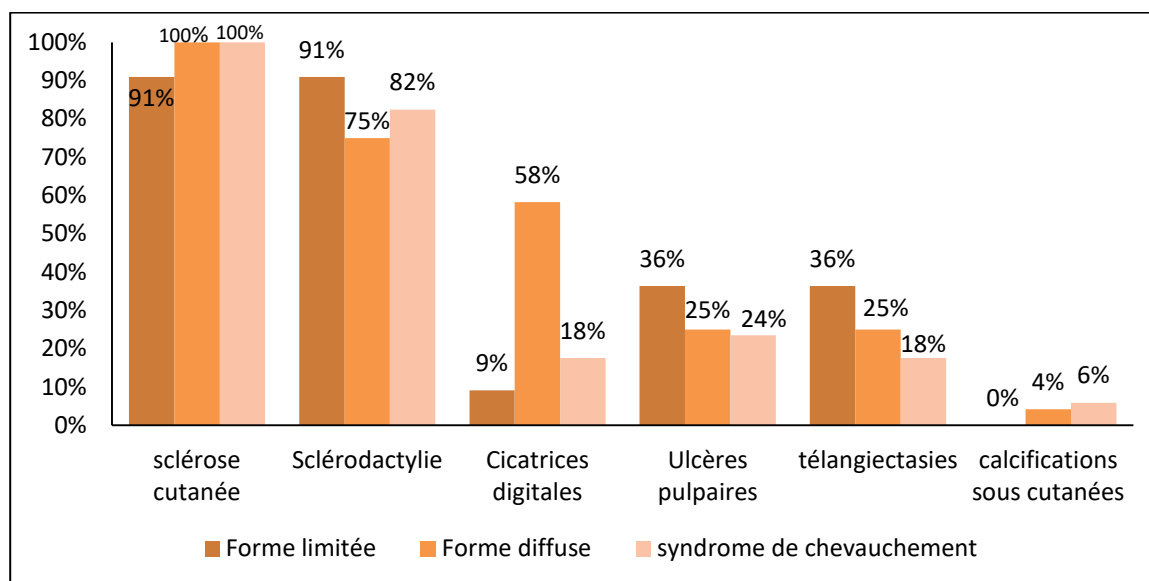


Figure 5 : Répartition des catégories de manifestations cutanées selon la forme clinique de la sclérodémie systémique

3.2 Atteinte rhumatologique :

a. Sur le plan clinique :

Les manifestations ostéoarticulaires étaient présentes chez 47 patients soit 90.4 % des cas. (Tableau V, Figure 6), dominées par les arthralgies et les arthrites, retrouvées chez la majorité des patients (82.7 %), de type périphérique, touchant les petites et moyennes articulations, associées à une raideur articulaire dans 21.2 % des cas (n=11). L'atteinte axiale était observée chez 13.5 % des cas (n=7) dont 5 avaient un syndrome de chevauchement (71.4%).

Tableau V : Manifestations ostéoarticulaires retrouvées chez les patients de notre série

Manifestations cliniques	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Arthralgies/arthrites	43	82,7	8	20	15
↳ Périphériques	↳ 43	↳ 100	8	20	15
↳ Axiales	↳ 7	↳ 16.3	2	2	3
Raideur articulaire	11	21,2	2	7	2
Rétractions digitales	9	17,3	4	3	2
Doigts boudinés	9	17,3	4	3	2

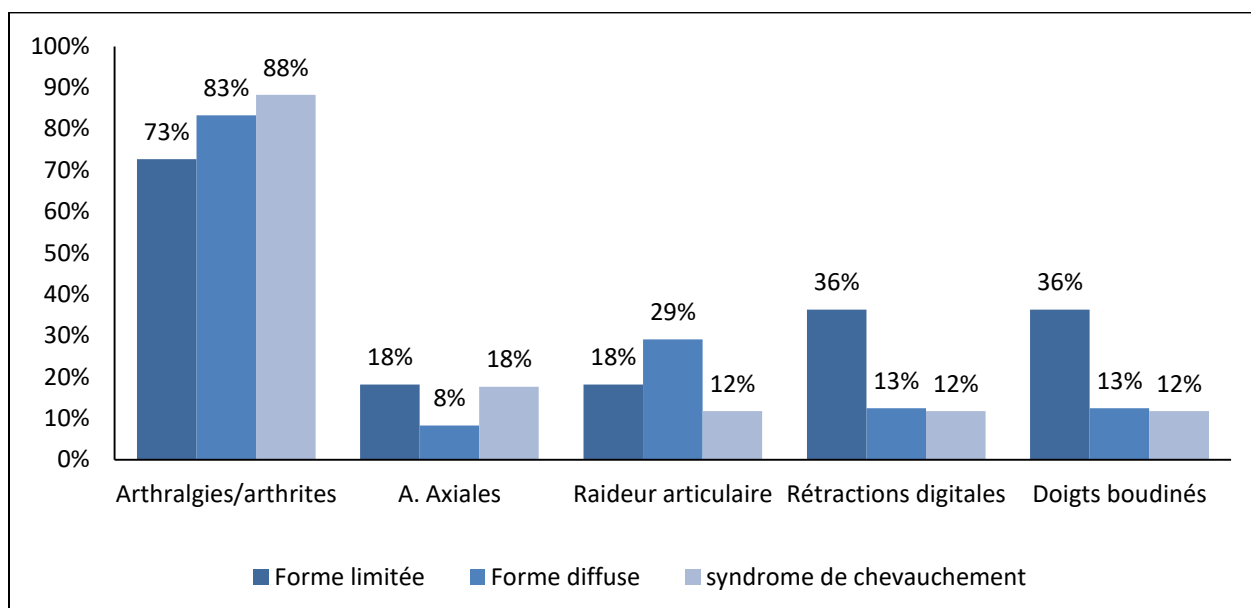


Figure 6 : Répartition des catégories de manifestations ostéoarticulaires

b. Sur le plan paraclinique :

La radiographie des mains, réalisée chez 25 patients, a objectivé des anomalies dans 84% des cas (Tableau VI, figure 7).

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

Anomalies radiologiques	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Déminéralisation en bande	15	60	1	8	6
Acro-ostéolyse	10	40	2	6	2
Calcifications sous cutanée	3	12	1	1	1

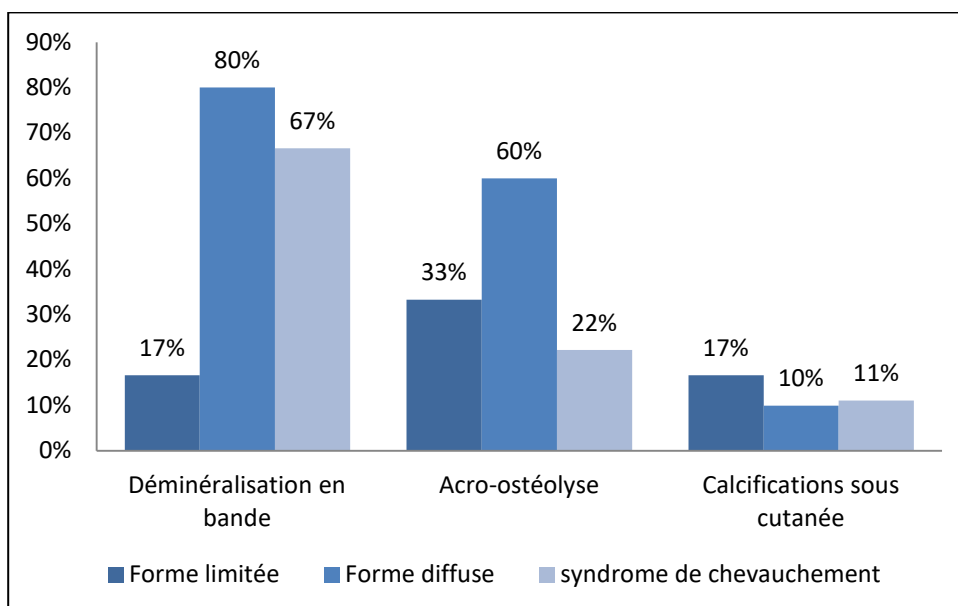


Figure 7 : Répartition des anomalies radiologiques de la main selon la forme clinique de la sclérodermie

c. Répartition selon la forme clinique de la sclérodermie systémique :

Au total, l'atteinte rhumatologique était présente chez 90.4 % des patients (n=47). La fréquence de l'atteinte articulaire selon la forme clinique de la sclérodermie systémique était comme suit (Figure 8)

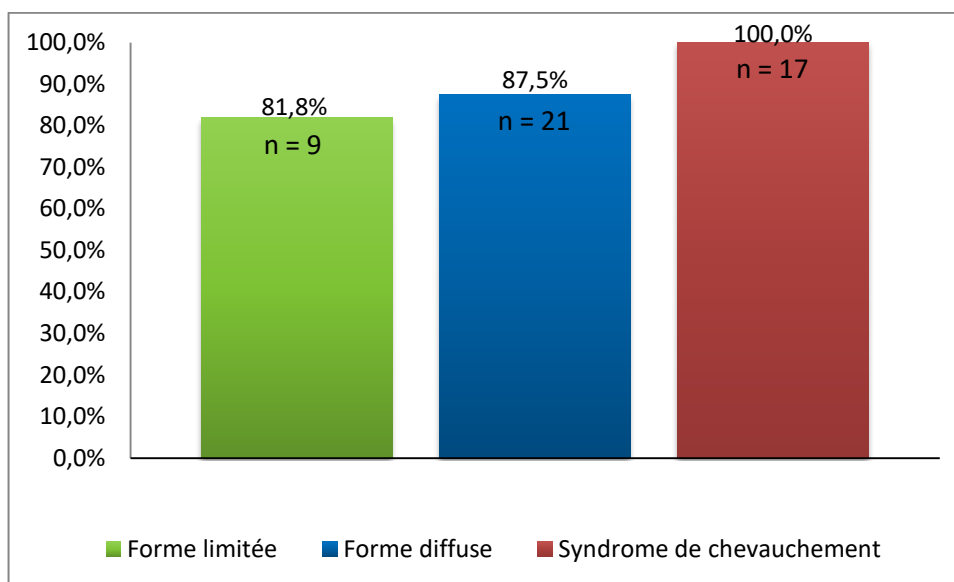


Figure 8 : Fréquence de de l'atteinte rhumatologique selon la forme clinique de la ScS

3.3 Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud était présent chez 43 patients, soit 82.7 % des cas (Figure 9). Il était bilatéral chez tous les patients, touchant essentiellement les doigts dont les pouces, et associé aux orteils dans 3 cas.

La capillaroscopie péri-unguéalé, réalisée chez 13 patients, s'est révélée anormale dans la totalité des cas. Un aspect compatible avec la sclérodémie systémique a été retrouvé dans 9 cas, soit 69.2 % des patients chez qui cet examen a été réalisé.

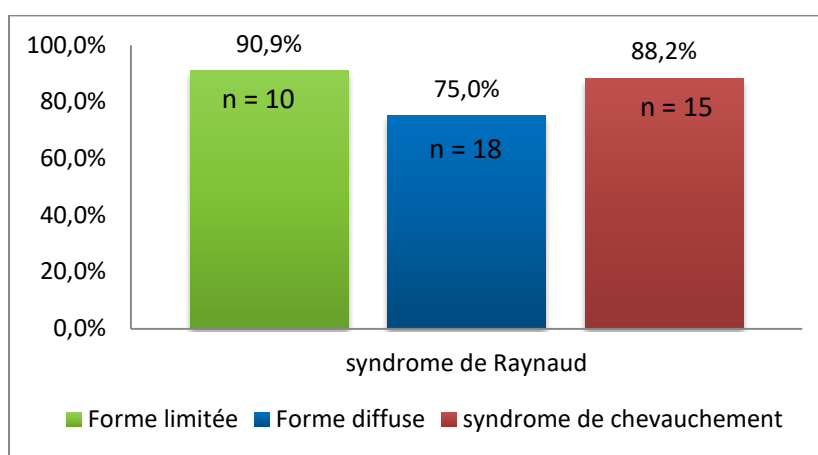


Figure 9 : Fréquence du phénomène de Raynaud selon les formes cliniques

3.4 Atteinte respiratoire

a. Sur le plan clinique

Les manifestations cliniques d'une atteinte respiratoire étaient présentes chez 26 patients, soit 50 % des (Tableau VII, figure 10).

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

Manifestations cliniques	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Dyspnée d'effort	21	40,4	2	12	7
Toux	6	11,5	0	4	2
Douleurs thoraciques	4	7,7	0	2	2
Hémoptysies	1	1,9	0	1	0
Râles crépitants	8	15,4	1	7	0
Wheezing	0	0,0	0	0	0

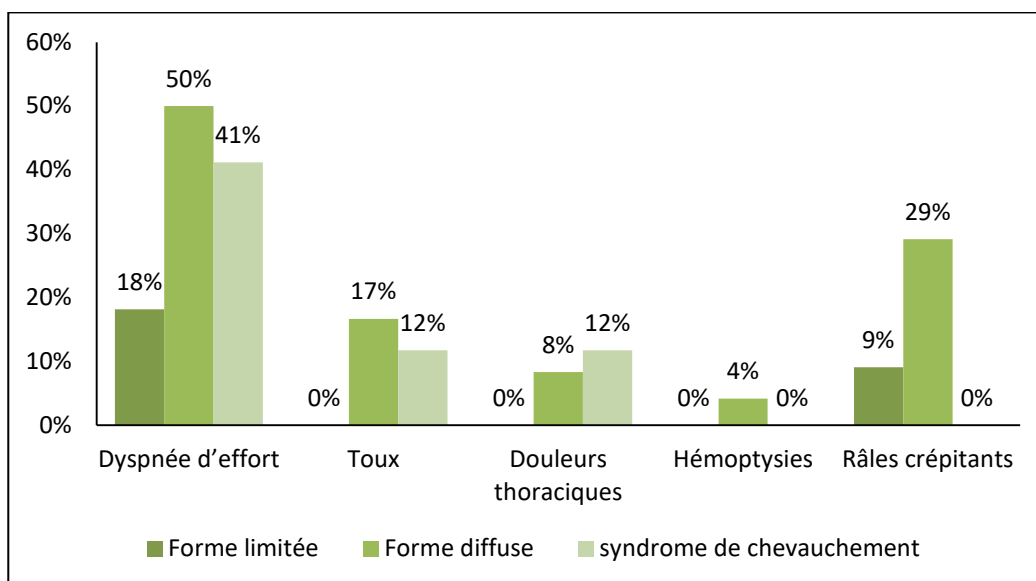


Figure 10 : Répartition des manifestations respiratoires selon la forme clinique de la sclérodermie

b. Sur le plan paraclinique :

o Radiographie thoracique :

Réalisée chez 44 patients, la radiographie standard s'est révélée anormale chez 34 patients, soit 77,3 % des cas. Le détail des lésions radiologiques est rapporté dans le Tableau VIII et figure 11.

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

Anomalies radiologiques	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Syndrome interstitiel diffus	29	65.9	4	15	10
Syndrome alvéolaire	7	15.9	1	4	2
Epanchement pleural (liquidien)	2	4.7	0	1	1
Microcalcifications	0	0	0	0	0

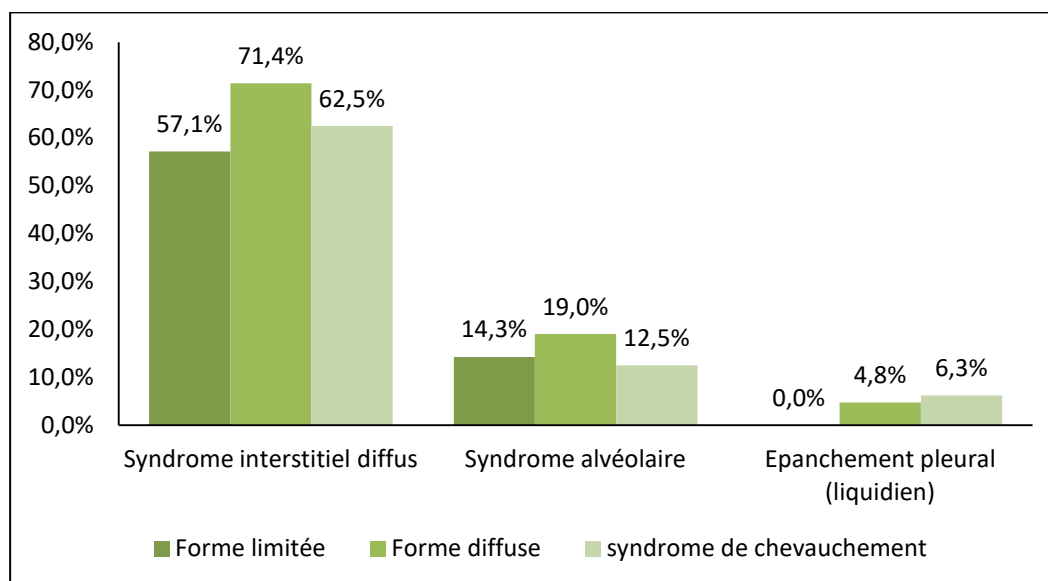


Figure 11 : Répartition des principales anomalies de la radiographie thoracique selon la forme clinique de la sclérodermie

○ *Tomodensitométrie thoracique*

Chez les 35 patients ayant bénéficié de la TDM thoracique, celle-ci s'est révélée anormale dans 29 cas sur soit 82.9 %. (Tableau IX, Figure 12)

Les manifestations étaient dominées par la pneumopathie interstitielle, observée chez 21 patients, soit 60 % des cas. Un aspect en verre dépoli a été relevé chez 6 patients, soit 17.1 %, tandis qu'un aspect en rayon de miel était retrouvé chez 2 patients, soit 5.7 % des cas.

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

Anomalies radiologiques	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Pneumopathie interstitielle	23	65.7	2	14	7
Fibrose pulmonaire	11	31.4	2	7	2
Bronchiectasies	7	20	1	4	2
Nodules / micronodules	6	17.1	1	3	2
ADP médiastinale	3	8.6	0	2	1
Stigmates d'HTAP	3	8.6	0	2	1

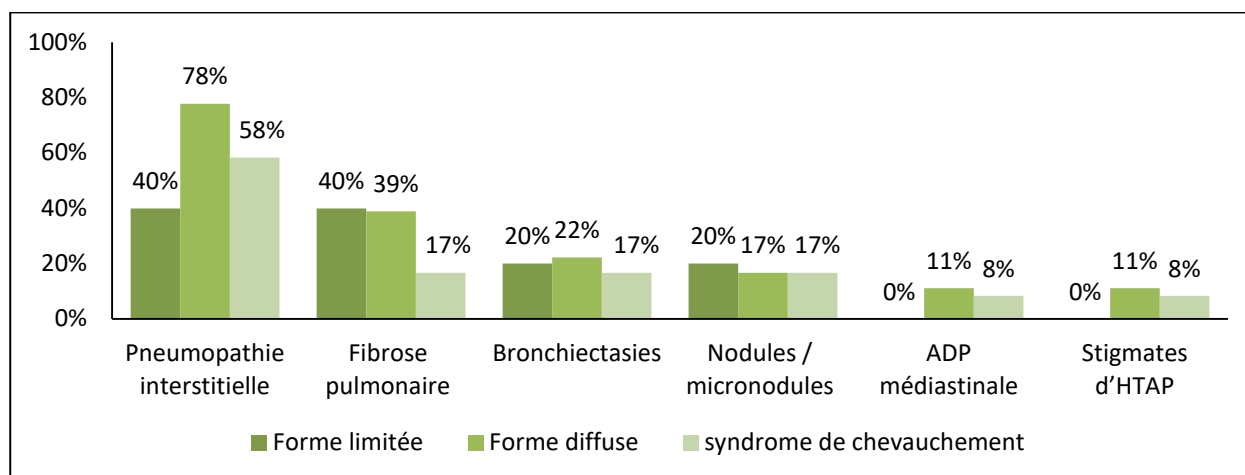


Figure 12 : Répartition des anomalies de la TDM thoracique selon la forme clinique de la sclérodémie

o Explorations fonctionnelles respiratoires :

Réalisées chez 27 patients, les explorations fonctionnelles respiratoires se révélaient anormales dans 21 cas, soit 77.8 % des cas (Tableau X, Figure 13).

Le syndrome restrictif représentait l'anomalie principale, observée chez 14 patients (51.9 %), et était classé comme suit :

- ↳ Syndrome restrictif modéré, noté dans 11 cas (78,6 %)
- ↳ Syndrome restrictif sévère, noté dans 3 cas (21.4 %)
- ↳ 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 retrouvées	Nombre de résultats positifs	Pourcentage (%)	Classification			
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement	
Syndrome restrictif	14	51,9	2	9	3	
Syndrome obstructif	Réversible	1	3,7	0	1	0
	Non réversible	2	7,4	2	0	0
Distension thoracique isolée	4	14,8	0	1	3	

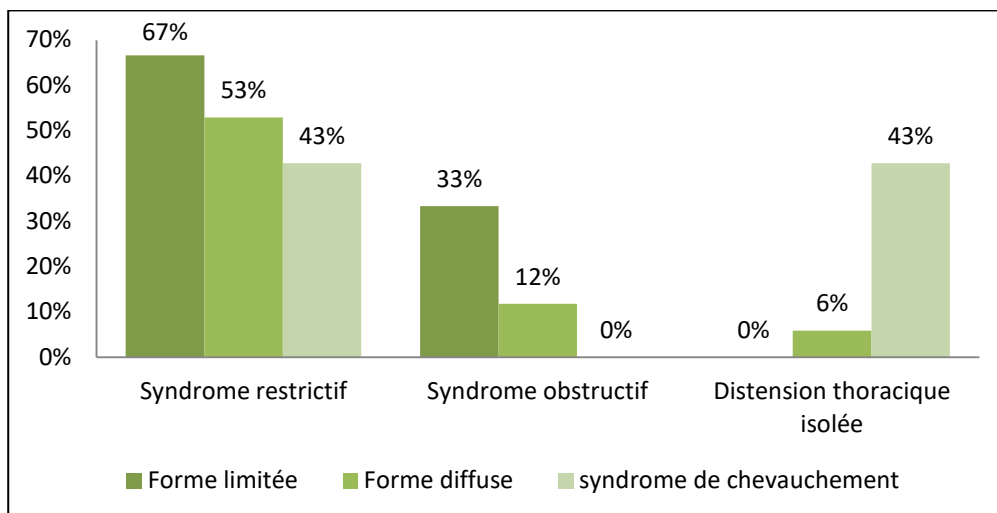


Figure 13 : Répartition des résultats des EFR selon la forme clinique de la sclérodémie

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

L'atteinte respiratoire était retrouvée dans 67.3 % chez nos patients (n=35), La fréquence des atteintes respiratoires selon la forme clinique de la sclérodémie est présente dans la figure 14.

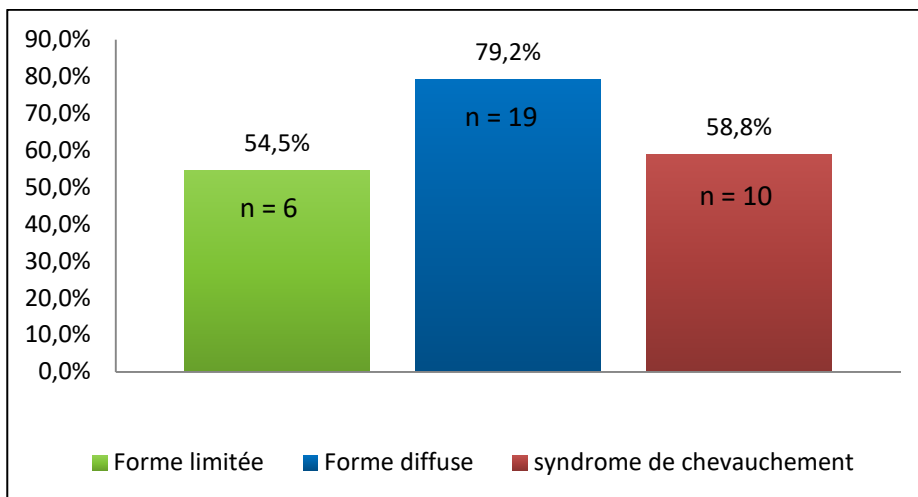


Figure 14 : Fréquence de l'atteinte respiratoire selon la forme clinique de la sclérodémie

3.5 Atteinte cardiaque :

d. Sur le plan clinique :

Les manifestations cliniques de l'atteinte cardiaque (en dehors de la dyspnée d'effort) étaient retrouvées chez 6 patients, soit 11.5% des cas (tableau XI, figure 15).

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

Manifestations cliniques	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Syncopes / lipothymies	1	1,9	0	1	0
Insuffisance cardiaque	1	1,9	0	1	0
Rythme irrégulier	3	5,8	0	3	0
Eclat de B2 au foyer	3	5,8	0	1	2

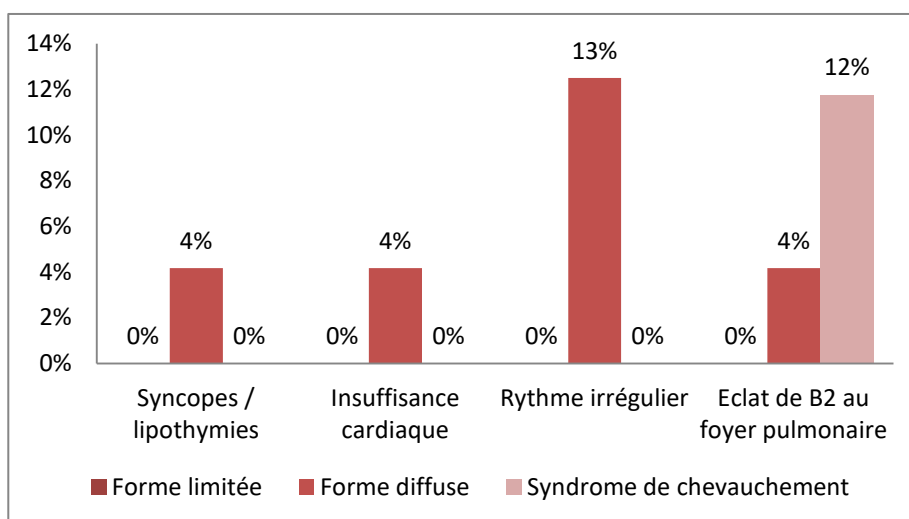


Figure 15 : Répartition des manifestations cardiaques selon la forme clinique de la sclérodémie

e. Sur le plan paraclinique :

o L'électrocardiogramme (ECG) :

L'ECG, réalisé chez 27 patients, a révélé des anomalies chez 12 cas (44.4 %). (Tableau XII, figure 16).

Des troubles de conduction étaient notés chez 5 patients (18.5 %). Ces troubles étaient à

type de bloc de branche (droits ou gauches), observés chez 3 patients et de bloc auriculo-ventriculaire chez 2 patients.

Les troubles de rythme étaient notés chez 4 patients (14.8 %), 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 ECG	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Troubles de conduction	5	18,5	0	2	3
Troubles de rythme	4	14,8	0	4	0
Hypertrophie ventriculaire gauche	2	7,4	1	0	1
Syndrome coronarien aigu	1	3,7	0	1	0

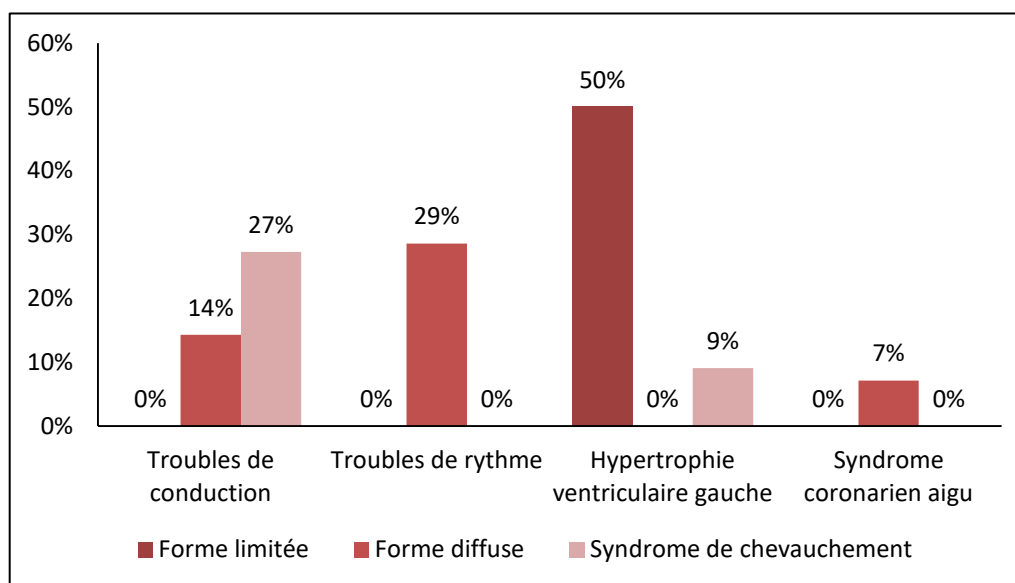


Figure 16 : Répartition des anomalies électrocardiographiques selon la forme clinique de la sclérodémie

o L'échocardiographie :

L'échocardiographie a été réalisée chez 42 patients, montrant des anomalies chez 11

d'entre eux, soit 26.2 % des cas (Tableau XIII, Figure 17). L'HTAP était l'anomalie la plus fréquente, mise en évidence chez 6 patients (14.3 %), et compliquée d'un cœur pulmonaire chronique dans 2 cas (33.3 %). 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 retrouvées	Résultats positifs	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
HTAP	6	14.3	0	4	2
Valvulopathies	4	9.5	1	3	0
Epanchement péricardique	3	7.1	0	1	2
Diminution de FEVG	3	7.1	0	2	1

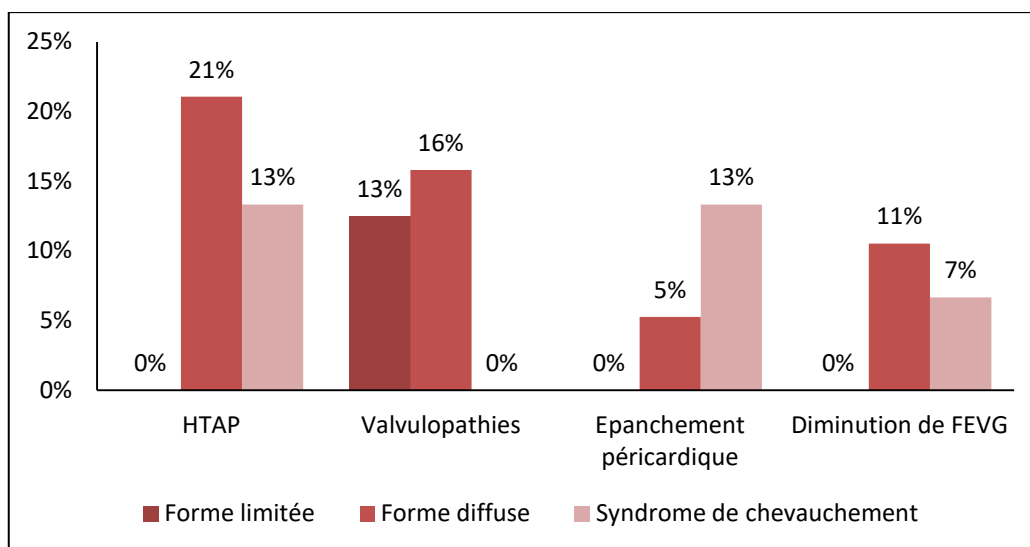


Figure 17 : Répartition des anomalies écho cardiographiques selon la forme clinique de la sclérodémie

f. Fréquence de l'atteinte cardiaque selon la forme clinique de la sclérodémie systémique :

L'atteinte cardiaque était retrouvée chez 18 patients, soit 34.6% des cas. Sa fréquence

selon la forme clinique de la sclérodémie est rapportée dans la figure 18.

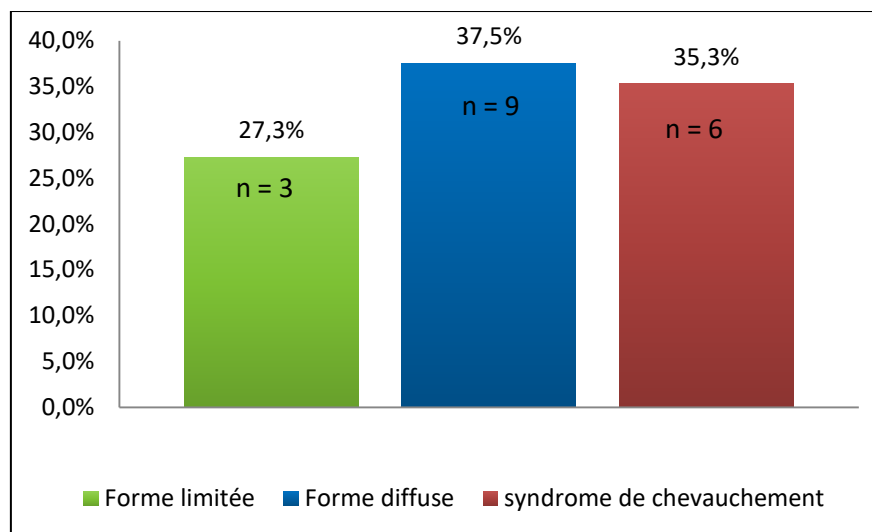


Figure 18 : Fréquence de l'atteinte cardiaque selon la forme clinique de la sclérodémie

3.6 Atteinte digestive :

a. Sur le plan clinique :

Les signes digestifs étaient présents chez 28 patients, soit 53.8 % des cas (Tableau XIV, Figure 19).

Les manifestations cliniques étaient dominées par le RGO, retrouvé chez 17 patients (32.7 %), suivi de la dysphagie, présente chez 11 patients (21.2 %), intéressant principalement les aliments solides, et sans notion de dysphagie paradoxale. Seuls 6 patients (54.5 %) ont bénéficié d'une FOGD.

Les troubles de transit étaient notés chez 8 patients (11.5 %) à type de ralentissement chez 4 patients (50 %), d'accélération chez 2 patients (25 %) et d'alternance entre les deux chez 2 patients (25 %).

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

Manifestations cliniques	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
RGO	17	32,7	7	8	2
Dysphagie	11	21,2	1	8	2
Trouble de transit	8	15,4	1	6	1
Epigastralgies	6	11,5	2	3	1
Météorisme	1	1,9	0	1	0
Dénutrition	1	1,9	0	1	0
Syndrome occlusif	1	1,9	0	1	0
Hémorragies digestives	1	1,9	0	0	1

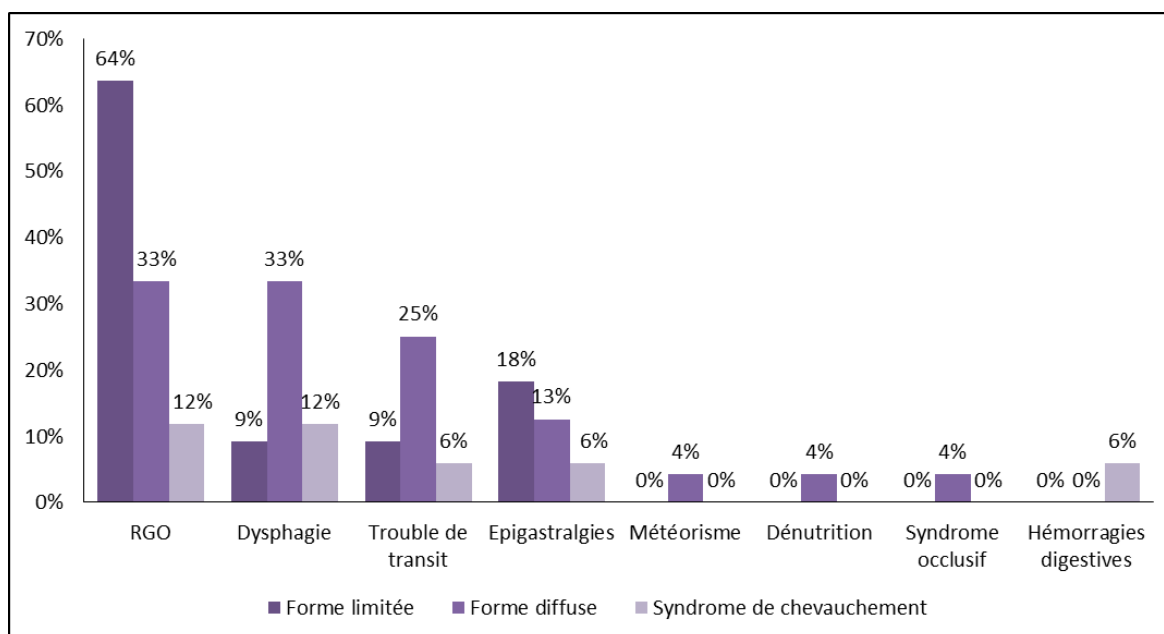


Figure 19 : Répartition des manifestations digestives selon la forme clinique de la sclérodémie

b. Sur le plan paraclinique :

o La fibroscopie œsogastroduodénale :

Réalisée chez 18 patients, la FOGD se révéla anormale chez 16 patients (88.9 %) dont 13 avaient une atteinte gastrique, soit 72.2 % des cas. Une pangastrite chronique était présente chez 11 patients, en association à une infection HP dans 7 cas, se compliquant d'une métaplasie

intestinale dans 2 cas. 1 seul cas de pangastrite pétéchiale a été rapporté.

Une œsophagite a été retrouvée chez 5 patients (27.8 %), en association avec une gastrite dans 2 cas. Aucune lésion métaplasique (notamment œsophage de Barret) ou de 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.

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

Anomalies retrouvées	Classification		
	ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Pangastrite	2 (66,7 %)	7 (77,8 %)	4 (66.7 %)
Œsophagite	0	1 (11,1 %)	3 (50 %)

o La tomодensitométrie thoraco-abdominale :

La TDM thoraco-abdominale a révélé une béance œsophagienne chez 4 patients, soit 11.4 % des patients ayant bénéficié du bilan.

o La manométrie œsophagienne

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

c. Fréquence de l'atteinte digestive selon la forme clinique de la sclérodémie systémique :

Au total, l'atteinte digestive était retrouvée chez 63.5 % chez nos patients (n=33). La fréquence de l'atteinte digestive selon la forme clinique est illustrée par la figure 20.

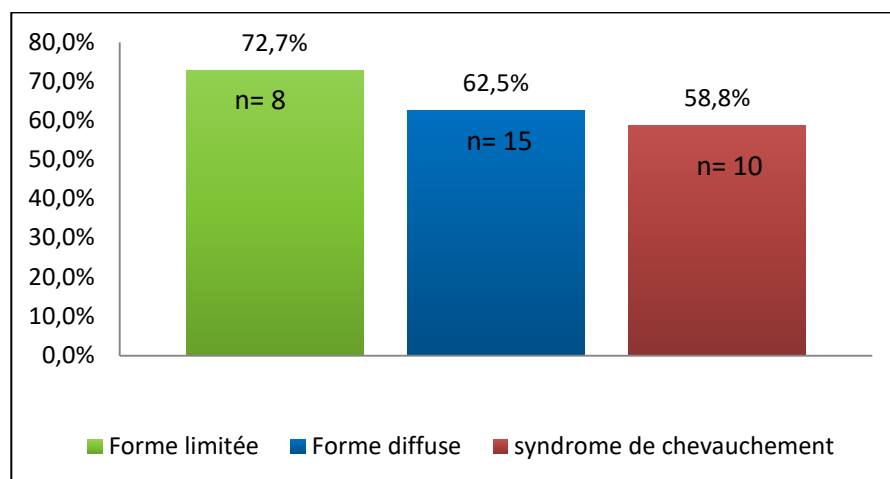


Figure 20 : Répartition des atteintes digestives selon la forme clinique de la sclérodémie

3.7 Atteinte rénale :

Un bilan rénal a été réalisé chez la totalité de nos patients, objectivant 2 cas d'atteinte rénale soit 3.8% des cas dont 1 avait un syndrome de chevauchement et l'autre une ScS diffuse (Tableau XVI).

Tableau XVI : Profil clinico- biologique de l'atteinte rénale sclérodémique chez les patients de notre série

	Eléments du diagnostic	Bilan rénal	Résultats de la PBR
Syndrome néphrotique impur ¹ (Syndrome de chevauchement)	<ul style="list-style-type: none"> • Protidémie : 48,88 g/l • Albuminémie : 22,6 g/l • Protéinurie 24h : 3,08 g/24h 	<ul style="list-style-type: none"> • Créatinine : 17 mg/l • Urée : 0.66 g/l 	Glomérulonéphrite proliférative active avec dépôts internes mésangio-pariétaux d'IgM avec faible dépôt IgA et IgG
Crise rénale sclérodémique hypertensive (ScS Diffuse)	<ul style="list-style-type: none"> • HTA de novo • Hyper créatinémie • Protéinurie à 2+ à la BU • Anémie hémolytique : ANN régénérative avec présence de schizocytes sur le frottis (sans cause identifiée) 	<ul style="list-style-type: none"> • Créatinine : 83 mg/l • Urée : 1.75 g/l • Clairance : 10ml/24h • Protéinurie 24h : 1.14 g / 24h 	Glomérulonéphrite interstitielle fibrosante avec des lésions dystrophiques compatibles avec l'atteinte rénale au cours d'une sclérodémie

¹ LES et dermatomyosite.

3.8 Atteinte musculaire :

L'atteinte musculaire était retrouvée chez 14 patients, soit 26.9 % des cas, dominée par les myalgies, présentes chez 11 patients, (21.2 %),

L'examen clinique a mis en évidence un syndrome myogène dans 8 cas (15.4 %).

Le dosage de la CPK réalisé chez 21 patients, s'est révélé anormale dans 7 cas (33.3 %) 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 21.

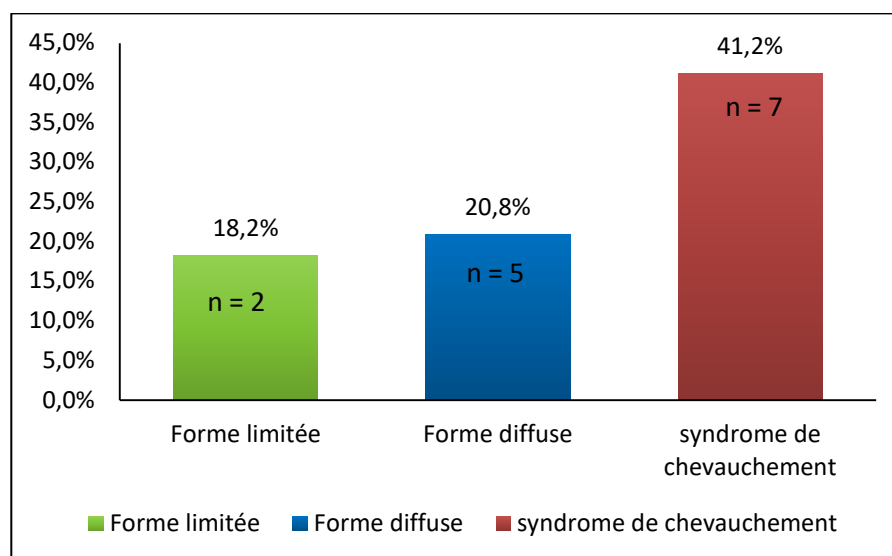


Figure 21 : Atteinte musculaire selon la forme clinique de la sclérodémie

3.9 Atteinte neuropsychiatrique :

Les manifestations neurologiques cliniques étaient observées chez 13 patients, soit 25 % des cas (Tableau XVII, figure 22). Les troubles psychiatriques étaient dans les deux cas à type d'épisodes dépressifs, ayant nécessité un traitement antidépresseur, et survenaient au cours des formes diffuses de la sclérodémie.

L'EMG, réalisé chez 7 patients, s'est révélé anormal dans 6 cas, mettant en évidence :

- ↳ Une neuropathie axonale sensitivomotrice chez 5 patients (soit 83.3 % des patients ayant bénéficié du bilan)
- ↳ Un syndrome myogène chez 1 patient.

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

Manifestations cliniques	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de Chevauchement
Irritation pyramidale	3	5,8	1	2	0
Troubles psychiatriques	2	3,8	0	2	0
Névralgies cervico-brachiales	2	3,8	1	0	1
Paraparésie distale	1	1.9	0	0	1
Crise comitiale	0	0,0	0	0	0

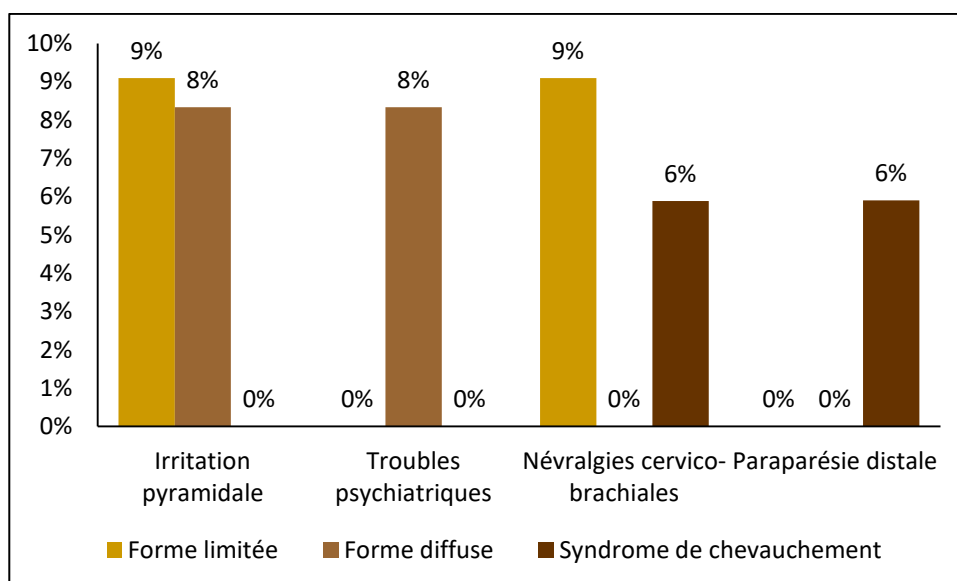


Figure 22 : Répartition des manifestations neuropsychiatriques selon la forme clinique de la sclérodémie

Au total, l'atteinte neuropsychiatrique était présente dans 30.8 % des cas (n=16).

La figure 23 rapporte la fréquence de l'atteinte neuropsychiatrique selon la forme clinique de la sclérodémie.

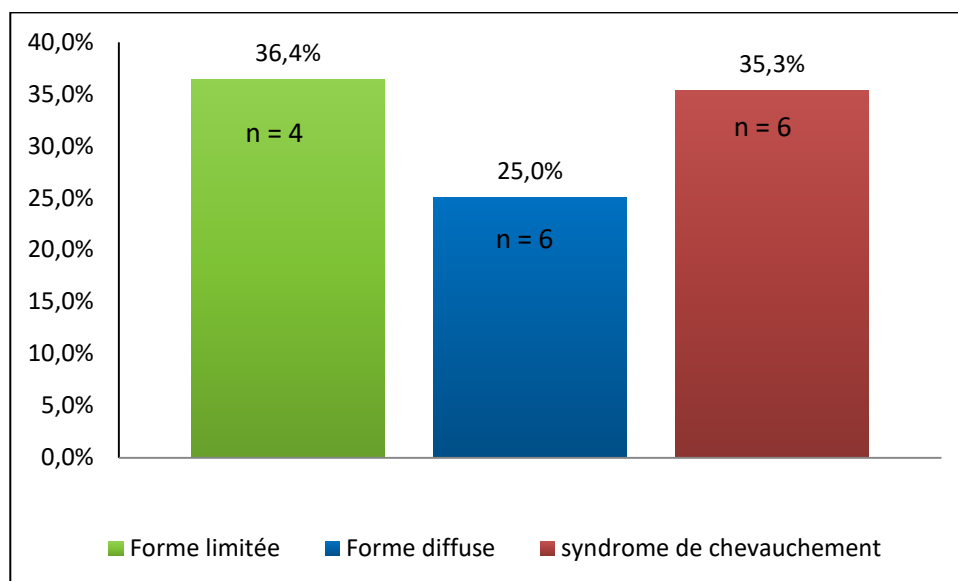


Figure 23 : Fréquence de l'atteinte neuropsychiatrique selon la forme clinique de la sclérodémie

3.10 Syndrome sec :

Une sécheresse oculaire et/ou buccale a été notée chez 28 patients, soit 53.8 % des cas répartis comme suit :

- 3 cas au cours de la forme cutanée limitée (56 %).
- 11 cas au cours de la forme diffuse (51.9 %).
- 14 cas au cours au cours du Syndrome de chevauchement (82,4 %).

Un syndrome de Gougerot-Sjögren n'a été retenu que dans 32.1 % des cas (9 patients).

III. Données biologiques :

1. L'hémogramme :

L'hémogramme a été réalisé chez tous nos patients, objectivant une anomalie dans 25 cas (48%) (Tableau XVIII, figure 24).

Les cytopénies représentaient 84% des anomalies et se répartissaient comme suit :

- ↳ Anémie hypochrome microcytaire (n=11, 21.2%) ;
- ↳ Anémie normochrome normocytaire (n=7, 13.5%) ;
- ↳ Leucopénie de type lymphopénie, retrouvée chez 5 patients ;

↳ Bicytopénie, mise en évidence chez 5 patients :

- Anémie + leucopénie : 3 cas
- Anémie + thrombopénie : 1 cas
- Leucopénie + thrombopénie : 1 cas

↳ Aucun cas de pancytopénie n'a été rapporté.

Le myélogramme réalisé chez les 2 patients ayant une bicytopénie avec thrombopénie n'a pas objectivé d'anomalie particulière.

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

Anomalies retrouvées	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Anémie hypochrome microcytaire	11	21.2	3	5	3
Anémie normochrome macro/normocytaire	7	13.5	0	3	4
Leucopénie	5	9.6	0	2	3
Thrombopénie	3	5.8	0	1	2
Hyperleucocytose	10	19.2	4	4	2

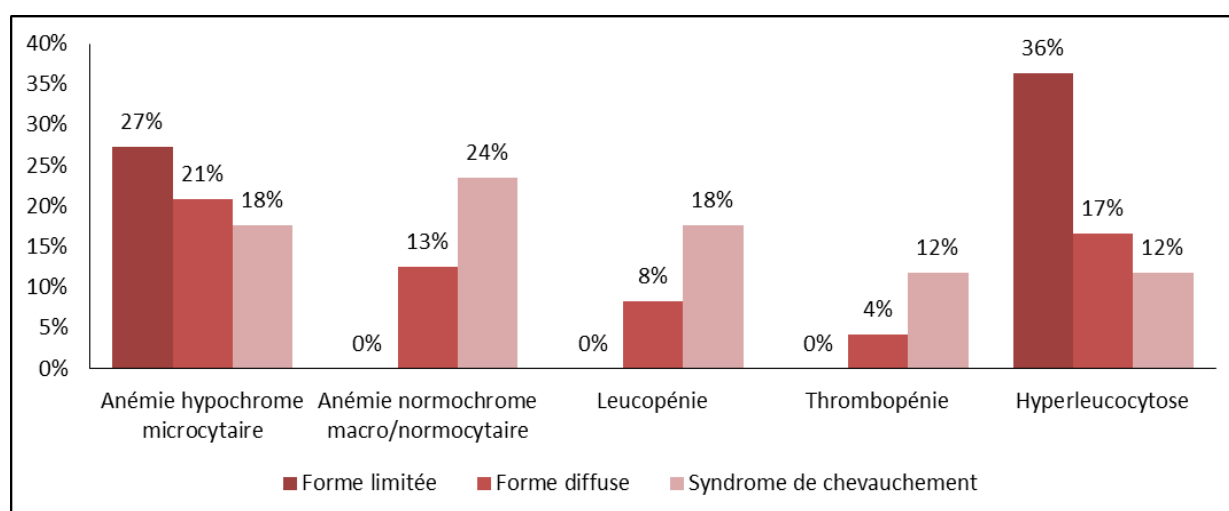


Figure 24 : Répartition des anomalies de l'hémogramme selon la forme clinique de la sclérodémie

2. Bilan inflammatoire

La vitesse de sédimentation a été réalisée chez 47 patients, et était élevée chez 30 d'entre eux (63.8 % des cas) avec une valeur moyenne de 68.8mm à la première heure.

Une élévation de la CRP a été notée chez 12 patients (25 %) parmi les 48 patients ayant bénéficié du dosage, avec une valeur moyenne de 37.4mg/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
Élévation de la VS	5 (55.6 %)	14 (66.7 %)	11 (64.7 %)
Élévation de la CRP	1 (11.1 %)	5 (21.7 %)	6 (37.5 %)

3. Autres bilans biologiques

Réalisé chez 48 patients, le bilan hépatique était perturbé dans 6 cas (12.5 %) mettant en évidence une cytolysé hépatique, associée à un syndrome de cholestase biologique chez 3 patients.

Le bilan phosphocalcique a été réalisé chez 36 patients, mettant en évidence 3 cas d'hypocalcémie (8.3 %).

Le bilan thyroïdien a été demandé chez 22 patients, révélant 2 cas (9.1 %) d'hypothyroïdie d'origine périphérique.

IV. Les données immunologiques :

1. Les résultats des auto-anticorps :

1.1 Anticorps antinucléaires :

La recherche des AAN par immunofluorescence indirecte, réalisée chez tous nos patients, s'est révélée positive chez 45 d'entre eux, soit 86.5 % des cas. Les différents aspects d'AAN observés et leur répartition chez les patients sont rapportés dans les tableaux XX et figures (25,26) ci-dessous.

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

Aspect	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Classification		
			ScSI	ScSd	Syndrome de chevauchement
Moucheté	20	55.6	4	8	8
Homogène	17	47.2	2	10	5
Nucléolaire	13	36.1	2	5	6
Centromérique	2	5.6	2	0	0
Mixte	15	41.7	2	6	7
↳ Homogène-nucléolaire	6	16.7	1	3	2
↳ Homogène-moucheté	4	11.1	1	0	3
↳ Moucheté-nucléolaire	4	11.1	1	1	2
↳ Homogène-moucheté-nucléolaire	1	2.8	0	1	0

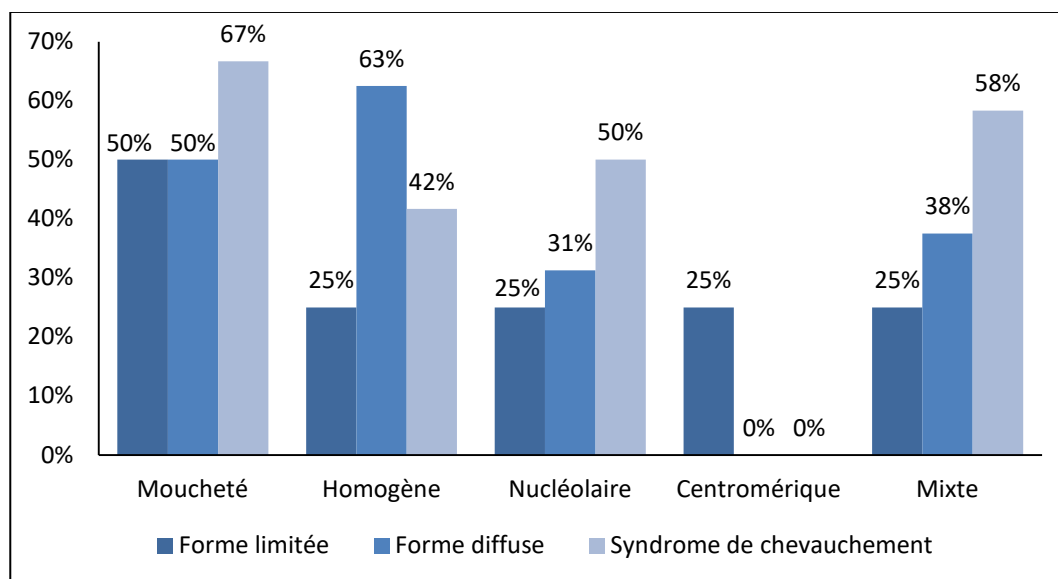


Figure 25 : Répartition des aspects d'AAN selon la forme clinique de la sclérodémie

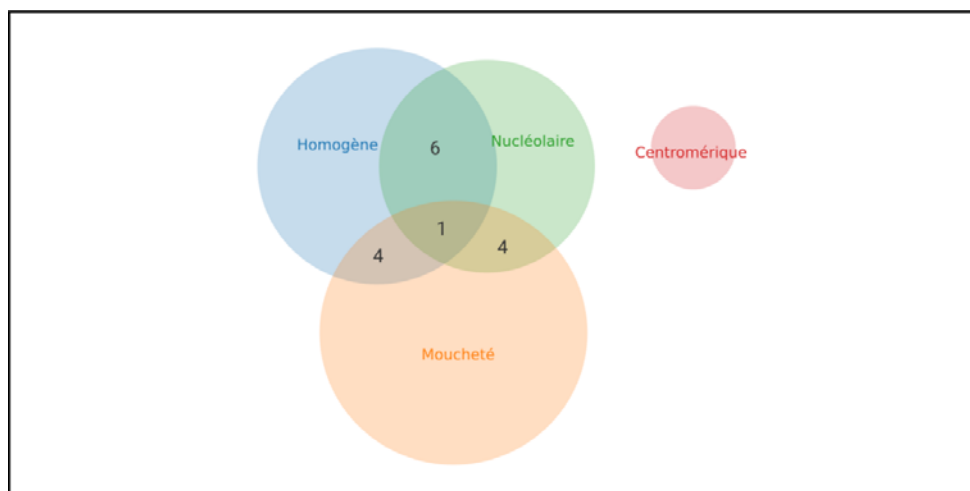


Figure 26 : Chevauchement des aspects retrouvés des AAN

Le titre des AAN, déterminé chez 37¹ patients variait entre 1/160 et 1/1280 (Tableau XXII, figure 27).

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

Titre	Nombre	Pourcentage (%)	Classification		
			Limitée	Diffuse	Syndrome de chevauchement
1/160	4	10,8	0	2	2
1/320	6	16,2	5	1	0
1/640	10	27,0	1	8	1
1/1280	17	45,9	3	5	9

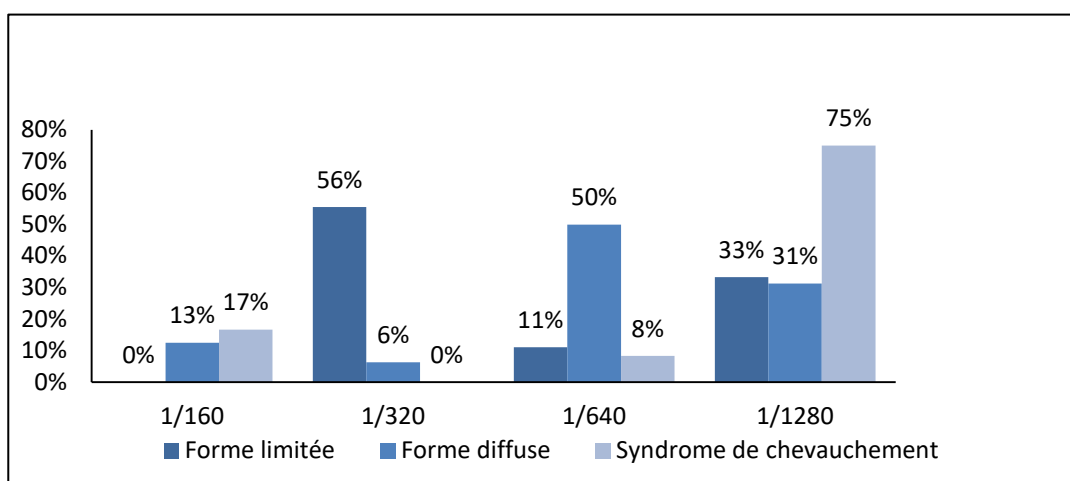


Figure 27 : Répartition du titre des AAN selon la forme clinique de la sclérodémie

¹ Chez le reste des patients, les AAN ont été recherchés par autres moyens que l'IFI (méthodes qualitatives)

1.2 Anticorps anti-antigènes solubles ou spécificités auto-anticorps

La fréquence des spécificités auto-anticorps ou anti-ENA retrouvés ainsi que leur répartition selon la forme clinique de la maladie sont rapportées dans le tableau XXIII et la figure 28.

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

Bilan	Nbre de tests	Résultats positifs	Pourcentage (%)	Classification		
				Limitée	Diffuse	Syndrome de chevauchement
Anti-centromères	21	2	9,5	2	0	0
Anti-topo isomérase I	44	16	36,4	3	11	2
Anti PM-Scl	16	2	12,5	0	0	2
Anti RNP	40	8	20,0	1	2	5
Anti-Ku	15	1	6,7	0	0	1
Anti SSA	45	12	26,7	4	4	4
Anti SSB	44	0	0,0	0	0	0
Anti-Sm	35	5	14,3	0	1	4
Anti Jo1	38	1	2,6	0	1	0
Anti-histone	12	0	0	0	0	0

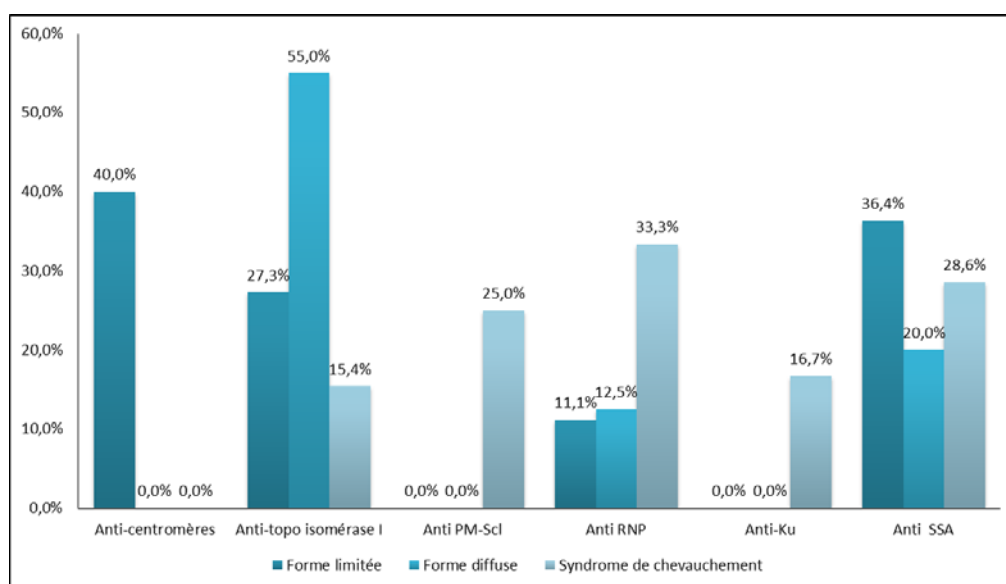


Figure 28 : Fréquence des principaux anticorps anti-ENA selon la forme clinique de la sclérodémie

1.3 Les anticorps anti-DNA natifs :

Réalisés chez 40 patients, les Anti-DNA natifs étaient positifs chez 6 d'entre eux, soit 15 %, ils étaient associés :

- À la forme limitée : 2 patients (22.2 %) ;
- À la forme diffuse : 1 patients (5.6 %) ;
- Et au syndrome de chevauchement : 3 patients (23.1 %).

1.4 Autres auto-anticorps :

Le tableau XXIV rapporte le nombre et la fréquence des autres spécificités auto-anticorps mises en évidence chez les patients de notre série.

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

Auto-anticorps	Réalisé chez	Résultats positifs	Pourcentage (%)
FR	20	4	20,0
ANCA	5	2	40,0
Anti-mitochondrie	2	1	50
Anti TPO	2	1	50
Anti-CCP	13	1	7,7
APL	11	1	9,1

2. Profils des auto-anticorps :

Les principales associations retrouvées dans notre série sont résumé dans le tableau XV.

Tableau XXV : Profils auto-anticorps et formes cliniques dans notre série

Associations	Nombre de cas	Forme clinique			Connectivites associées
		ScSI	ScSd	OS	
ATA + anti-SSA	4	1	2	1	SGS
ATA + anti-DNA natifs	2	0	1	1	LES
ATA + anti-U1RNP	1	0	1	0	-
ACA + anti-SSA	1	1	0	0	-
Anti-U1RNP + anti-SSA	3	1	0	2	LES et SGS : 1 cas
Anti-U1RNP + anti-DNA natifs	2	0	0	2	LES + PM LES
Anti-U1RNP + anti-SSA + anti-Sm	1	0	0	1	LES
Anti-SSA + anti-DNA natif	1	0	1	0	-
Anti-SSA + anti-Ku	1	0	0	1	SGS

ACA : anticorps anti centromères ; ATA : anticorps anti-topoisomérase I ; FR : facteur rhumatoïde ; LES : lupus érythémateux disséminé ; OS : syndrome de chevauchement ; SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren ; PM : polymyosite

3. Analyse bivariée :

Cette partie évalue la relation des auto-anticorps avec la forme clinique de la sclérodémie ainsi que les différentes atteintes organiques ou fonctionnelles retrouvées.

Sur la base de leur négativité chez tous les patients de notre série, les Ac anti-SSB étaient exclus de l'analyse.

3.1 Fréquence des manifestations cliniques selon les spécificités d'auto-anticorps

Le tableau XXVI résume la fréquence de la forme clinique et des manifestations cliniques retrouvée chez les patients selon la positivité de l'auto-anticorps correspondant.

Tableau XXVI : fréquence des atteintes systémiques selon la spécificité auto-anticorps ⁽¹⁾

		AAN	ACA	ATA	Anti PM-Scl	Anti RNP	Anti SSA	Anti-DNA natifs
Forme clinique	Limitée	22.2% (n=10)	100 % (n=2)	18.8 % (n=3)	0% (n=0)	12.5 % (n=1)	33.3 % (n=4)	16.7 % (n=1)
	Diffuse	44.4% (n=20)	0% (n=0)	68.8 % (n=11)	0% (n=0)	25 % (n=2)	33.3 % (n=4)	33.3 % (n=2)
	OS	33.3 % (n=15)	0% (n=0)	12.5 % (n=2)	100 % (n=2)	62.5 % (n=5)	33.3 % (n=4)	50 % (n=3)
Syndrome de Raynaud		84.8 % (n=38)	100 % (n=2)	81.3 % (n=13)	100 % (n=2)	87.5 % (n=7)	91.7 % (n=11)	66.7 % (n=4)
Ulcères digitaux		31.1 % (n=14)	50 % (n=1)	37.5 % (n=6)	50 % (n=1)	12.5 % (n=1)	25 % (n=3)	100 % (n=6)
Atteintes respiratoires		71.1% (n=32)	100% (n=2)	87.5 % (n=14)	50 % (n=1)	87.5% (n=7)	75 % (n=9)	66.7 % (n=4)
↳ PID		65.6 % (n=21)	0 % (n=0)	78.6 % (n=11)	0 % (n=0)	66.7 % (n=4)	57.1 % (n=4)	50 % (n=2)
↳ HTAP		14,3 % (n=6)	0 % (n=0)	21.4 % (n=3)	0 % (n=0)	12.5 % (n=1)	9.1 % (n=1)	20 % (n=1)
Atteintes cardiaques		35.6 % (n=16)	0 % (n=0)	37.5 % (n=6)	50 % (n=1)	50 % (n=4)	25 % (n=3)	33.3% (n=2)
Atteintes digestives		64.4 % (n=29)	0 % (n=0)	68.8% (n=11)	50% (n=1)	87.5 % (n=7)	66.7 % (n=8)	66.7 % (n=4)

AAN : Ac antinucléaires ; ACA : Ac anti-centromère ; ATA : Ac anti-topoisomérase I ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; OS : syndrome de chevauchement

(1) Voir [Annexe web](#) pour plus d'informations

Tableau XXVI : Fréquence des atteintes systémiques selon la spécificité auto-anticorps (suite)

	AAN	ACA	ATA	Anti PM-Scl	Anti RNP	Anti SSA	Anti-DNA natifs
Atteintes rénales	4,4 % (n=2)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	8,3 % (n=1)	0 % (n=0)
Atteintes articulaires	91.1 % (n=41)	50 % (n=1)	87.5 % (n=14)	100 % (n=2)	87.5% (n=7)	75 % (n=9)	100 % (n=6)
Atteintes musculaires	26.7 % (n=12)	0 % (n=0)	18.8 % (n=3)	100 % (n=2)	25 % (n=2)	0 % (n=0)	33.3 % (n=2)
Atteintes neuro- psychiatriques	24.4 % (n=11)	0 % (n=0)	18.8 % (n=3)	50% (n=1)	25 % (n=2)	33.3 % (n=4)	33.3 % (n=2)

AAN : Ac antinucléaires ; ACA : Ac anti-centromère ; ATA : Ac anti-topoisomérase I

3.2 Association auto-anticorps et forme clinique :

Les résultats de l'association des auto-anticorps aux formes cliniques de la sclérodémie systémique dans notre série sont rapportés dans le Tableau XXVII ci-dessous.

Tableau XXVII : Associations des auto-anticorps et forme clinique de la ScS

	Forme limitée		Forme diffuse		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	10	90.9	20	83.3	0.552	NS
Anti-centromères	2	22.2	0	0	0.040	SS
Anti-topo isomérase I	3	36.4	11	36.4	0.138	NS
Anti PM-Scl	0	0	0	0	-	-
Anti RNP	1	11.1	2	12.5	0.918	NS
Anti SSA	4	36.4	4	20	0.319	NS
Anti-DNA natifs	2	22.2	1	5.6	0.194	NS

En résumé, l'analyse de ces données montre que dans notre échantillon, il existe une association statistiquement significative entre les anticorps anti-centromère et la forme clinique de la sclérodémie systémique.

3.3 Associations auto-anticorps et atteintes systémiques :

Les résultats de l'étude de l'association entre le bilan immunologique et les différentes atteintes dans notre série a été seront résumés dans les tableaux XXVIII à XXXV.

Tableau XXVIII : Association auto-anticorps et phénomène de Raynaud

	Phénomène de Raynaud présent		Phénomène de Raynaud absent		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	38	88.4	7	77.8	0.397	NS
Anti-centromères	2	11.1	0	0	0.544	NS
Anti-topo isomérase I	13	35.1	3	42.9	0.697	NS
Anti PM-Scl	2	16.7	0	0	0.383	NS
Anti RNP	7	21.2	1	14.3	0.677	NS
Anti SSA	11	28.9	1	14.3	0.420	NS
Anti-DNA natifs	5	14.7	1	16.7	0.901	NS

Tableau XXIX : Association auto-anticorps et ulcères digitaux

	Ulcères digitaux présents		Ulcères digitaux absents		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	14	100	31	81.6	0.084	NS
Anti-centromères	1	20	1	6.2	0.361	NS
Anti-topo isomérase I	6	46.2	10	32.3	0.382	NS
Anti PM-Scl	1	25	1	8.3	0.383	NS
Anti RNP	1	9.1	7	24.1	0.288	NS
Anti SSA	3	23.1	9	28.1	0.729	NS
Anti-DNA natifs	4	36.4	2	6.9	0.02	SS

Tableau XXX : Association auto-anticorps et atteinte digestive

	Atteinte digestive présente		Atteinte digestive absente		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	29	87,9	16	84.2	0.709	NS
Anti-centromères	0	0	2	20	0.119	NS
Anti-topo isomérase I	11	37.9	5	33.3	0.764	NS
Anti PM-Scl	1	11.1	1	14.3	0.849	NS
Anti RNP	7	25.9	1	7.7	0.177	NS
Anti SSA	8	27.6	4	25	0.851	NS
Anti-DNA natifs	4	15.4	2	14.3	0.926	NS

Tableau XXXI : Association auto-anticorps et atteinte respiratoire

	Atteinte respiratoire présente		Atteinte respiratoire absente		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	32	91.4	13	76.5	0.138	NS
Anti-centromères	2	11.8	0	0	0.471	NS
ATA I	14	43.8	2	16.7	0.096	NS
Anti PM-Scl	1	8.3	1	25	0.383	NS
Anti RNP	7	23.3	1	10	0.361	NS
Anti SSA	9	27.3	3	25	0.879	NS
Anti-DNA natifs	4	13.3	2	20	0.609	NS

Tableau XXXI.1 : Association auto-anticorps et hypertension artérielle pulmonaire

	HTAP présente		HTAP absente		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	6	100	32	88.9	0.391	NS
Anti-centromères	0	0	2	14.3	0.372	NS
ATA I	3	50	11	35.5	0.502	NS
Anti PM-Scl	0	0	2	18.2	0.360	NS
Anti RNP	1	16.7	7	24.1	0.692	NS
Anti SSA	1	16.7	10	31.3	0.470	NS
Anti-DNA natifs	1	16.7	4	13.3	0.829	NS

Tableau XXXI.2 : Association auto-anticorps et pneumopathie interstitielle diffuse

	PID présente		PID absente		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	21	100	11	78.6	0.027	SS
Anti-centromères	0	0	1	16.7	0.163	NS
ATA I	11	57.9	3	23.1	0.05	SS
Anti PM-Scl	0	0	1	25	0.14	NS
Anti RNP	4	22.2	2	14.3	0.568	NS
Anti SSA	4	21.1	3	21.4	0.979	NS
Anti-DNA natifs	2	11.1	2	16.7	0.661	NS

Tableau XXXII : Association auto-anticorps et atteinte cardiaque

	Atteinte cardiaque présente		Atteinte cardiaque absente		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	16	88.9	29	85.3	0.718	NS
Anti-centromères	0	0	2	16.7	0.198	NS
ATA I	6	35.3	10	37	0.907	NS
Anti PM-Scl	1	11.1	1	14.3	0.849	NS
Anti RNP	4	23.5	4	17.4	0.631	NS
Anti SSA	3	17.6	9	32.1	0.286	NS
Anti-DNA natifs	2	13.3	4	16	0.819	NS

Tableau XXXIII : Association auto-anticorps et atteinte articulaire

	Atteinte articulaire présente		Atteinte articulaire absente		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	41	87.2	4	80	0.652	NS
Anti-centromères	1	5.3	1	50	0.040	SS
ATA	14	35.9	2	40	0.858	NS
Anti PM-Scl ¹	2	12.5	0	0	-	-
Anti RNP	7	18.9	1	33.3	0.548	NS
Anti SSA	9	22.5	3	60	0.074	NS
Anti-DNA natifs	6	17.1	0	0	0.315	NS

¹ L'atteinte articulaire étaient présente chez tous les patients chez qui les Anti PM-Scl ont été demandés

Tableau XXXIV : Association auto-anticorps et atteinte musculaire

	Atteinte musculaire présente		Atteinte musculaire absente		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	12	85.7	33	86.8	0.916	NS
Anti-centromères	0	0	2	13.3	0.347	NS
Anti-topo isomérase I	3	30	13	38.2	0.634	NS
Anti PM-Scl	2	40	0	0	0.025	SS
Anti RNP	2	20	6	20	1	NS
Anti SSA	0	0	12	34.3	0.031	SS
Anti-DNA natifs	2	22.2	4	12.9	0.491	NS

Tableau XXXV : Association auto-anticorps et atteinte neurologique

	Atteinte neurologique présente		Atteinte neurologique absente		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	11	68.8	34	94.4	0.012	SS
Anti-centromères	0	0	2	13.3	0.347	NS
Anti-topo isomérase I	3	20	13	44.8	0.105	NS
Anti PM-Scl	1	16.7	1	10	0.696	NS
Anti RNP	2	15.4	6	22.2	0.613	NS
Anti SSA	4	26.7	8	26.7	1	NS
Anti-DNA natifs	2	15.4	4	14.8	0.962	NS

En résumé, dans notre série on a relevé :

Une forte association statistique ($p \leq 0.05$) entre :

- Les Ac anti-centromères et le développement de la forme limitée de la ScS ($p=0.040$)
- Les ulcères digitaux et les Ac anti-DNA natif ($p=0.02$) ;
- Les Ac anti-PM-Scl et les atteintes musculaires ($p= 0.025$) ;
- Et la présence des PID et les AAN ($p=0.027$) d'une part et les ATA ($p=0.05$) d'autre part.

- Une faible association statistique ($0.05 < p < 0.1$) entre :
 - Les SSA et l'atteinte articulaire (0.074) ;
 - Les AAN et les ulcères digitaux ($p=0.084$) ;
 - Les ATA et les atteintes respiratoires ($p = 0.096$)

3.4 Auto-anticorps et syndrome de chevauchement :

La répartition des principaux auto-anticorps selon la présence d'un syndrome de chevauchement au sein de notre échantillon est résumée dans le tableau XXXVI. Autres auto-anticorps retrouvés, en dehors de ceux cités ci-dessous incluait : facteur rhumatoïde (2cas), ANCA (2cas), anticorps anti-Sm (1 cas) et anticorps anti-cardiolipidine (1 cas).

Tableau XXXVI : Répartition des auto-anticorps selon la présence d'un syndrome de chevauchement

	Syndrome de chevauchement présent		Syndrome de chevauchement absent		Test χ^2	
	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)	Auto-Ac positif (n)	Pourcentage (%)		
AAN	15	88.2	30	85.7	0.803	NS
Anti-centromères	0	0	2	14.3	0.293	NS
Anti-topo isomérase I	2	15.4	14	45.2	0.061	NS
Anti PM-Scl	2	25	0	0	0.131	NS
Anti RNP	5	33.3	3	12	0.102	NS
Anti SSA	4	28.6	8	25.8	0.846	NS
Anti-DNA natifs	3	23.1	3	11.1	0.321	NS

L'analyse de la répartition des différents auto-anticorps en fonction de la présence d'un syndrome de chevauchement ne nous a pas permis de mettre en évidence une association statistiquement significative entre la présence de ce dernier et les résultats du bilan immunologique dans notre échantillon.

A decorative frame composed of black lines, featuring intricate scrollwork and floral motifs. The word "Discussion" is centered within the frame in a bold, black, sans-serif font.

Discussion

I.Histoire de la sclérodermie systémique

Les premiers cas de la sclérodermie semblent remonter à l'antiquité, les descriptions variaient d'un patient à l'autre et est connue sous plusieurs dénominations, d'où la difficulté de rapporter son histoire à travers les temps. Hippocrate (460–370 BC) fut probablement le premier à avoir décrit des atteintes cutanées compatibles avec la sclérodermie systémique chez un homme d'Athènes qui souffrait d'un durcissement de la peau avec du prurit, en rapportant « Chez ces personnes dont la peau est tendue et durcie... ». (7).

Galeno (131–210 BC) aurait également pu reconnaître cette pathologie « dès que le patient se déshabille, par sa pâleurpar l'épaississement et la dureté des téguments », où il la dénomma « la maladie par constriction des pores » en raison de la diminution de transpiration et le non-réchauffement du corps à l'exercice (8). D'une autre part, Oribasius (325–403 AD), Aetius d'Amida (6^{ème} siècle AD), Paulus Aegineta (625–690 Ad) et Avicenne (980–1036 Ad) ont aussi décrit des patients avec des atteintes cutanées compatibles avec la sclérodermie. D'autres descriptions ont été également rapportées par Zacutus Lusitanus en 1634 et Diemerbroek en 1660(9).

Cependant, ce n'est qu'en 1753 que fut la première description vraisemblable de la maladie, lorsqu'un médecin italien à Naples, Carlo Curzio a rapporté dans sa monographie le cas d'une jeune patiente âgée de 17 ans qui s'est présentée avec un durcissement important de sa peau, « dure comme du bois », cependant cette atteinte était variable d'une partie à une autre, particulièrement marquée au niveau du cou et du visage et des membres, à tel point rendant impossible tout mouvement de ces derniers sans qu'il y ait une participation musculaire, ce qui a suscité beaucoup d'intérêt.(10).Ce qui pose le problème quant à l'exactitude du diagnostic est l'amélioration de son état **clinique après 11 mois de traitement avec bains de lait chaud, des saignées** (effectuées difficilement du fait de l'endurcissement) **et petites doses de mercure** qui ont rendu sa peau « parfaitement douce, et flexible, possible à faire bouger, s'étendre, et capable d'effectuer toutes ses fonctions naturelles ».

Le terme **Skleroderma** (des termes grecs skleros « induré » et derma « peau ») n'a fait son apparition qu'en 1836 quand Fantonetti de Pavia l'a utilisé pour communiquer le cas d'un patient se présentant avec « une peau sombre comme du cuir avec perte d'amplitude articulaire due à l'endurcissement de sa peau ». Depuis lors elle a été décrite par plusieurs termes, « Skélérome » 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. (9)

Depuis la sclérodémie systémique a été objet de plusieurs publications, la forme « localisée » a été décrite pour la première fois par Addison en 1854 où il l'a nommée « vraie chéloïde », en éclairant la confusion avec les manifestations de lèpre cutanée et la maladie d'Alibert tandis que l'association de la maladie avec le phénomène de Raynaud a été rapportée par ce dernier lui-même en 1865, chez un patient qui a développé une sclérose cutanée et hyperpigmentation avec des troubles de vasoconstriction, cette relation a été renforcée par la suite par Monro en 1899, après revue de 180 cas de maladie de Raynaud qui a trouvé qu'il y avait une « tendance au développement de la sclérodémie » chez ces sujets soit de façon concomitante ou suivant l'apparition de troubles vasomoteurs .

À cette époque, la nature systémique de la maladie n'a toujours pas été mise en évidence, on attribuait les décès chez ces patients à autres causes sans en connaître l'origine : emphysème, pleurésie, insuffisance cardiaque, gastroentérite etc. Ce n'est qu'en 1892 que W. Osler a remarqué que ces patients ont tendance à succomber secondairement à une atteinte pulmonaire ou rénale et parfois à une endocardite. (11)

En 1924, Matsui a été le premier à mettre le point sur les **manifestations systémiques de la Sclérodémie** en décrivant en détail les atteintes pulmonaires, œsophagiennes et rénales chez 5 patients, suivi de Ehrmann et Brunauer (1931) qui ont reconnu que la sclérodémie n'est pas une maladie exclusivement cutanée, et qu'elle peut également affecter tout le tissu conjonctif

comprenant « tendons, gaines, muscles, articulations et os ». En 1945, elle a été connue pour la première fois sous le terme de **sclérodémie systémique progressive**, lorsque Goetz a présenté une revue détaillée des atteintes viscérales de cette maladie (12).

Ce n'est qu'en 1963, que 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 de la liaison des anti-centromères au CREST syndrome en 1980, et de l'identification des anti-Sc170 en 1986 comme marqueur spécifique de la sclérodémie systémique (13-16).

II. Les critères de 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 XXXVII). Le but des auteurs était de proposer des critères à **haute spécificité** permettant de définir les patients à inclure dans les études de la ScS¹, de classer les différentes formes cliniques, mais surtout de distinguer cette maladie des autres connectivites et des différentes entités qui lui sont similaires (morpheée, fasciite éosinophile, réaction du greffon contre l'hôte, etc.), même au prix **d'une baisse de la sensibilité**(17). Les deux formes de la sclérodémie systémique, diffuse et localisée ont été définies la première fois par Leroy et al en 1988, tout en mettant en évidences leurs caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques(18).

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

Critère majeur	Critère mineurs
Scélrose cutanée proximale	<ul style="list-style-type: none"> - Scélrodactylie - Cicatrices digitales ou ulcères pulpaies - Fibrose pulmonaire basale bilatérale
Un patient est considéré comme atteint de sclérodémie systémique s'il remplit : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Un Critère majeur ; ➤ Ou au moins deux des critères mineurs. 	

¹"to establish a standard for definite disease in order to permit comparison of groups of patients from different centers"

Le syndrome de CREST, acronyme pour calcinose, syndrome de Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie et tégangiectasies, a été considéré pendant longtemps comme un sous-groupe des formes limitées, renforcé par son association aux anti-centromères. Cette classification a été abandonnée par la majorité des auteurs, **vu la présence de ses symptômes dans les formes diffuses** (19), cependant ce syndrome a été utilisé dans plusieurs études pour inclure les patients qui ne satisfaisaient pas les critères ARA.

Les critères de 1980 évaluaient essentiellement l'extension de la fibrose vue que les anomalies vasculaires et immunitaires n'étaient mises en évidence que plus tard. Ceci a été responsable d'un taux d'exclusion de jusqu'à 47 % des patients atteints de sclérodémie, notamment avec des formes limitées ou précoces, même si le **diagnostic** de ScS a été retenu par des médecins expérimentés, faisant appel à une révision de cette classification.

En 2001, l'étude menée par *Lonzetti et al* ont démontré qu'il est possible d'améliorer la sensibilité de ces critères en prenant en compte les données de la capillaroscopie et du bilan immunologique (20), suivi dans la même année par la proposition des critères *de Leroy et Medsger* (21) pour la sclérodémie débutante, incluant la sclérodémie sine scleroderma (tableau XXXVIII).

Tableau XXXVIII : Critères de classification de la sclérodémie selon Leroy et Medsger

2001

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

Vu L'absence de différence entre l'extension des atteintes viscérales, le profil sérologique, et le pronostic des deux formes limitées et cutanées limités, cette classification fut abandonnée pour le modèle binaire (limitée et diffuse), qui est utilisé jusqu'à aujourd'hui.

Quoique plusieurs classifications aient été proposées par la suite, notamment les critères de Maricq et Valter(22)et de Davis et Fritzler(23)en 2004, les critères 1980 sont restés les plus adoptés dans la plupart des recherches, jusqu'à la validation des nouveaux critères en 2013 qui ont été mis en place suite à une collaboration entre l'ACR et the European League Against Rheumatism (EULAR), qui par l'inclusion d'anomalies immunologiques, vasculaires et fibrotiques, permettent d'élargir le spectre des patients retenus dans les différentes études dont les essais cliniques.

III. Physiopathologie

La physiopathologie de la sclérodémie reste assez complexe, cependant plusieurs facteurs ont été incriminés, et 3 anomalies à la base de sa pathogenèse ont été identifiés : **anomalies immunitaires** (lymphocytes T), **dysfonctionnement vasculaire** (cellules endothéliales) et **fibrose tissulaire diffuse** (fibroblastes).

1. Dysfonctionnement endothélial dans la sclérodémie systémique

Les altérations vasculaires semblent précéder les deux autres anomalies dans le développement de la maladie, ces altérations sont impliquées dans le phénomène de Raynaud, les anomalies observées à la capillaroscopie, les télangiectasies, la crise rénale sclérodémique, HTAP, dysfonction myocardique et ectasie vasculaire antrale gastrique. (24)

Les altérations vasculaires observées au cours de la ScS Intéressent initialement les capillaires et les artères de petit calibre.

L'**apoptose** des cellules endothéliales (CE) semble être l'atteinte la plus précoce, elle est responsable *des anomalies fonctionnelles* (intéressant la réponse inflammatoire, la coagulation

et le tonus vasculaire) et *structurales* (portant sur le remodelage, angiogenèse et vasculogenèse). Son étiologie reste inconnue, cependant plusieurs facteurs ont été incriminés : génétiques, toxiques, infectieux, auto-immunes et métaboliques (25).

1.1 Anomalies fonctionnelles

Suite à leur activation¹, les **CE sécrètent des cytokines pro-inflammatoires**, déclenchant une cascade d'inflammation avec recrutement des leucocytes et d'infiltration des parois vasculaires, aggravant davantage les lésions endothéliales. Cet infiltrat cellulaire sera formé majoritairement par les lymphocytes T (CD4+ T au niveau du derme, CD8+ T au niveau des poumons), les lymphocytes B (responsables de la production des auto-anticorps) et des macrophages (26).

En plus, la phagocytose de ces CE par les macrophages et cellules dendritiques, et par conséquent la présentation antigénique aux lymphocytes T CD8+, peut induire de la reconnaissance des antigènes vasculaires par le système immunitaire amplifiant l'agression endothéliale. Le tout est à l'origine des premières manifestations inflammatoires et des anomalies précoces observées à la capillaroscopie,

La capacité des CE à réguler le tonus vasculaire est altéré à ce stade. Ce déséquilibre va se manifester par une augmentation de la sécrétion de l'endothéline 1, et une diminution de celle de vasodilatateurs comme monoxydes d'azote et les prostacyclines. Cela favorisera les vasospasmes, qui vont aggraver les phénomènes ischémiques avec la libération des formes réactifs de l'oxygène (FRO), perpétuant les lésions endothéliales (27). L'endothéline 1, en plus de son rôle de vasoconstricteur puissant ²(28) stimule la prolifération des fibroblastes et la production des collagènes, ainsi que la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. Ses différents rôles, l'élévation de son taux sérique et la surexpression de ses récepteurs (29) chez les patients atteints de la SCS, explique sa place comme cible thérapeutique.

¹Mise en évidence par l'expression des molécules d'adhésion à sa surface: VCAM, ICAM, et E-selectin.

²En fait, son action est dose-dépendante, car il peut agir également comme vasodilatateur à faible concentration.

Les lésions vasculaires **perturbent également l'équilibre coagulation/fibrinolyse**, d'une part en induisant l'activation des plaquettes, faisant perdre à l'endothélium son pouvoir antithrombotique (30) et finalement par la capacité des cellules apoptotiques à déclencher les cascades de coagulations via libération du facteur tissulaire (31). La résultante est une microangiopathie thrombotique avec remodelage vasculaire aberrant, contribuant à l'entretien des phénomènes lésionnels.

1.2 Anomalies structurales

En réponse aux lésions endothéliales et l'infiltration leucocytaire de la paroi vasculaire, un **remodelage vasculaire** est entamé, une réparation défectueuse va entraîner une prolifération de l'intima et une diminution de la lumière vasculaire voire une oblitération des vaisseaux. Cela va aggraver les phénomènes ischémiques et la production des radicaux libres, qui sont eux-mêmes cytotoxiques pour la cellule endothéliale, et ainsi de suite. L'activation de fibroblastes (médiée par le TGF β) et leur différenciation en myofibroblastes avec la production excessive de la matrice extracellulaire ont été incriminées dans ce processus (24).

L'angiogenèse est atteinte au cours de la sclérodémie systémique. A l'état normal, une ischémie tissulaire entraîne la libération de plusieurs facteurs de croissance dont le vascular endothelial growth factor (VEGF), qui comme son nom l'indique, initie la prolifération des CE et la formation de nouveaux vaisseaux. Cela n'est pas le cas chez les patients atteints de la SCS où, malgré un taux élevé de VEGF (32). On observe un défaut de compensation responsable d'une perte accrue des capillaires, ce qui explique certaines atteintes observées notamment les ulcères digitaux, la crise rénale sclérodémique et l'HTAP.

Après échec de l'angiogenèse, la vasculogenèse intervient comme ultime moyen de réparation des lésions endothéliales. Cependant au cours de la SCS, non seulement la structure de la moelle osseuse est altérée par les processus fibrotiques et réduction de la vascularisation, la reconnaissance des antigènes vasculaires libérés par les cellules apoptotiques décrite précédemment, induit une réaction auto-immune dirigée contre les CE circulantes (33), ce qui

pourrait expliquer le taux diminué de ces dernières chez les patients atteints de ScS –même à un stade précoce– (34), et par conséquent l'action manquante de la vasculogénèse.

2. Les anomalies immunitaires

L'intervention du système immunitaire apparaît dès les stades précoces de la maladie, intéressant aussi bien l'immunité innée qu'adaptative.

2.1 Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont activés dans les stades précoces de la ScS, soit par :

- ✓ Activation non-spécifique : via des cytokines, comme précédemment décrit.
- ✓ Activation spécifique : par le biais de la reconnaissance antigénique, mise en évidence par une prolifération oligoclonale des lymphocytes T dans la peau des patients (35). La nature de l'antigène responsable n'est pas confirmée, cependant plusieurs ont été incriminés.

Une variation de l'équilibre des profils Th1/Th2 a été observée en fonction du lieu de l'atteinte et le stade de la maladie (36). Aux stades précoces de la maladie, une déviation vers le profil th2 a été observée Au niveau de la peau et des parois vasculaires avec libération de cytokines pro-fibrotiques principalement (37) :(Figure 29)

- IL-4, qui augmente la synthèse du collagène par les fibroblastes et l'expression de molécules d'adhésion facilitant l'infiltration des parois vasculaire, tout en antagonisant les effets anti-fibrotiques de l'interféron gamma.
- IL-13 qui peut agir sur les fibroblastes directement ou via la stimulation de macrophages (qui vont synthétiser les PDGF et le TGF β).
- IL-17 qui favorise la prolifération des fibroblastes et l'expression des molécules d'adhésion et des cytokines pro-inflammatoire, l'IL-1 et IL-6, par les cellules endothéliales (36).

En plus de leur action sur les macrophages et les cellules endothéliales, Les lymphocytes T interviennent aussi dans l'activation des lymphocytes B, dont le rôle sera détaillé plus tard. (37)

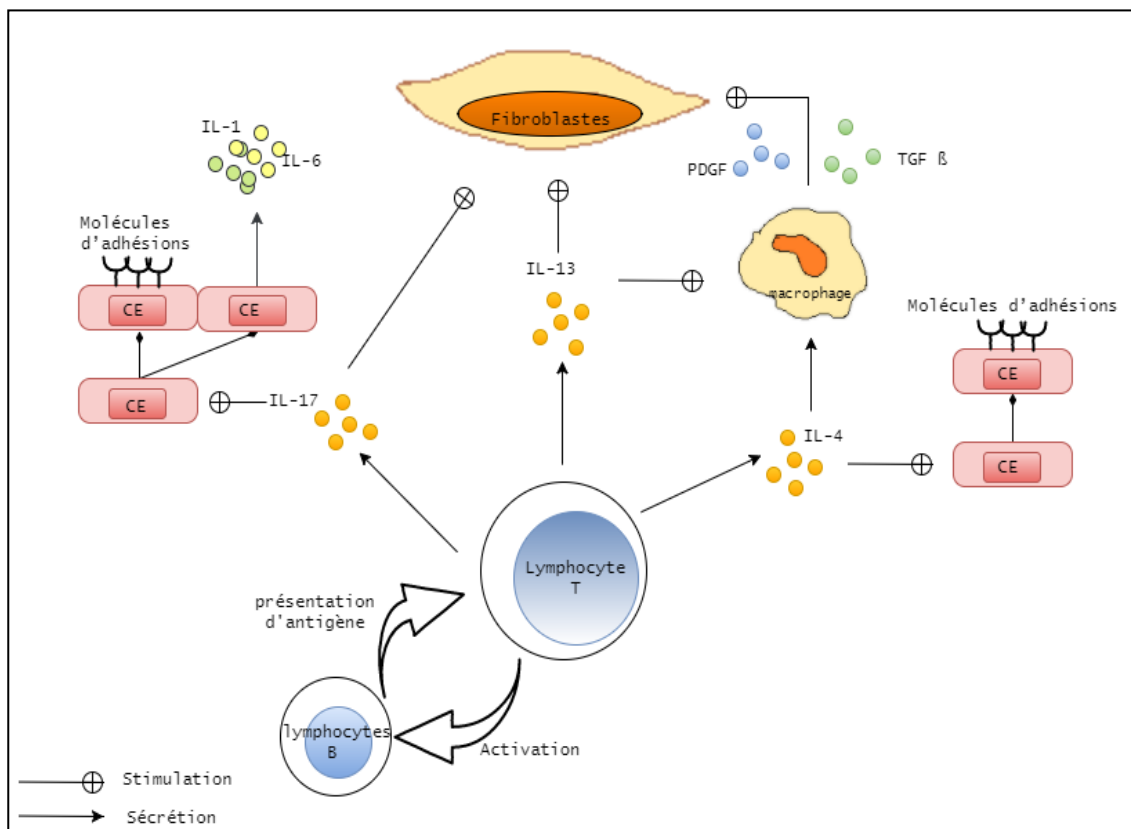


Figure 29 : Rôles du lymphocyte T dans la sclérodémie systémique

2.2 Lymphocytes B

Les mécanismes de l’activation des lymphocytes B ne sont pas encore parfaitement élucidés, cependant plusieurs antigènes exogènes et/ou endogènes ont été suspectés. Cette activation va se traduire par l’expression des marqueurs CD19 avec production anormale d’auto-anticorps intervenants dans les trois processus clé de la ScS.

La phagocytose de cellules apoptotiques par les macrophages et cellules dendritiques (ou à défaut le relargage de leurs contenus cellulaires (38)) peut-être à l’origine de la reconnaissance des antigènes vasculaires par le système immunitaire et la production d’auto-anticorps notamment **des anticorps anti-cellules endothéliales** , qui vont favoriser l’expression des molécules d’adhésion des CE (activation des CE), la production de l’IL1 et par conséquent l’amplification la réponse inflammatoire et l’infiltration des parois vasculaires ainsi que l’apoptose des CE (39).

Suite à cette apoptose, la libération et la reconnaissance de certaines molécules nucléaires peut également être à l'origine de la production des **anticorps antinucléaires** (AAN). Les protéines ciblées par ces anticorps incluent : l'ADN-topoisomérase I (anti-Scl 70), les centromères, les ARN polymérases, PM-Scl et certaines unités RNP. Autres études suspectent le rôle d'une réaction croisée suite à un épisode infectieux peut jouer un rôle dans la genèse de ces auto-anticorps (40).

Enfin, les lymphocytes B peuvent intervenir dans le développement de la fibrose par :

- **Stimulation des fibroblastes** : par *les anticorps anti-fibrilline* (facilitation de la sécrétion du TGF β) et *anticorps anti-fibroblastes* (via production IL-1 et IL-6). (41)
- **Inhibition de la dégradation** de la matrice extracellulaire par *les anticorps anti-MMP*. (42)

2.3 Immunité innée

Après leur recrutement, les macrophages et les cellules dendritiques vont infiltrer la paroi vasculaire. La reconnaissance des motifs molécules associées au dommage vasculaire (ou DAMP) par les récepteurs TLR, initiera la réponse immunitaire innée, et entraînera la phagocytose des cellules endothéliales apoptotiques avec sécrétion de plusieurs facteurs profibrotiques notamment : IL-1 et IL-6, TGF β , PDGF et la MCP-1 (Voir tableau XXXIX).

Avec les cellules dendritiques, les macrophages interviennent également dans la reconnaissance d'antigènes des CE apoptotiques et leur présentation, cette reconnaissance est assurée par les récepteurs TLR permettant l'activation des cellules de l'immunité adaptative.¹

Les mastocytes peuvent intervenir également avec la sécrétion de l'histamine et IL-4 qui peuvent participer au processus fibrotique (43).

3. Fibrogenèse au cours de la sclérodémie systémique

La fibrose est la 3^{ème} anomalie clé de la ScS. Elle est caractérisée par l'accumulation des composants de la matrice extracellulaire, notamment celle du collagène, responsable de

¹ Cela n'est pas le cas à l'état physiologique, où la reconnaissance d'autoantigène provenant de cellules apoptotiques entraînera l'anergie ou la destruction des cellules auto-réactives.

l'altération de l'architecture des différents organes, dont les tissus se trouvent remplacés par un tissu conjonctif rigide, compromettant leur fonction et vitalité (44).

3.1 Les fibroblastes

Les fibroblastes sont les cellules principales du tissu conjonctif, ils assurent la **production et dégradation des protéines de la matrice extra cellulaire**¹, Ils prennent part dans la **réponse inflammatoire** par la synthèse des molécules d'adhésions et stimulation de la sécrétion des cytokines, leur différenciation en myofibroblastes permet de **libérer le TGF β** qui est un acteur important dans le processus de la fibrogenèse (45). Non seulement les fibroblastes sont les cibles d'action des différents facteurs libérés au cours des deux premiers processus, plusieurs anomalies intrinsèques des fibroblastes ont été mises en évidence chez les patients atteints de sclérodémie systémique (43).

a. Facteurs extrinsèques

Le TGF β occupe une place importante dans aussi bien dans la fibrogenèse physiologique (réparation tissulaire) que pathologique (la sclérodémie systémique et autres maladies fibrosantes) (46).

Synthétisé par les **fibroblastes, les lymphocytes T et les CE**, le TGF β assure l'activation des fibroblastes et la sécrétion de nombreuses cytokines, stimulant la synthèse des fibres de collagène (47). Il peut également entraîner la prolifération cellulaire des fibroblastes, favoriser leur différenciation en myofibroblastes, renforcer leur résistance à l'apoptose, et stimuler par conséquent la synthèse de la matrice extracellulaire (48).

Autres médiateurs peuvent intervenir dans ce processus (voir tableau XXXIX), et la fibrogenèse pathologique observée au cours de la sclérodémie peut résulter en partie d'un excès de production de **ces médiateurs** (PDGF, IL-1, 4,6et 13), de **leurs récepteurs** (PDGF, MCP-1) ou par la **présence d'auto-anticorps anti-récepteurs** stimulant la surexpression des gènes encodant pour la synthèse du collagène (anti-PDGF) (44).

¹Collagènes, glycosaminoglycanes, glycoprotéines, fibrilline et l'élastine

Tableau XXXIX : Interleukines, facteurs de croissance et chimiokines intervenant dans la fibrogènes au cours de la sclérodémie systémique

Molécules	Cellules sources	Rôles dans la ScS	Réf
IL-4	Lymphocytes Th2, Mastocytes	Chimiotactisme et stimulation de la prolifération des fibroblastes Synthèse de collagène Production du TGF- β	(49)
PDGF	Macrophages, CE, fibroblastes, plaquettes	Stimulation de la synthèse du collagène, de protéoglycane Synthèse de TGF β , MCP-1 et IL-6	(44)
CTGF	Fibroblastes <u>induit par TGF-β, endothéline 1 et l'hypoxie</u>	Stimulation de la synthèse du collagène (phase tardive) Régulation de l'angiogenèse	(50)
IL-6	Macrophages, lymphocyte T, fibroblastes	Stimulation de la synthèse du collagène Activation et apoptose des cellules endothéliales	(51)
IL-13	Lymphocytes Th2, Mastocytes	Synthèse de collagène via stimulation de la sécrétion TGF β	(52)
MCP-1	Macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales	Déviations vers profil Th2 Synthèse du collagène via la production du TGF β et IL-4	(53,54)

b. Anomalies intrinsèques

In vitro, les fibroblastes isolés au niveau des lésions cutanées chez les patients atteints de sclérodémie systémique sont capables de synthétiser, de manière autonome et en abondance, les fibres de collagène, les composants de la matrice extracellulaire et des protéines inhibitrices de la dégradation de celle-ci (46). Ceci est dû à :

- Augmentation de l'expression des récepteurs au TGF β ¹(56).
- Synthèse excessive et **autonome** du CTGF (57).
- Activation par sécrétion **autocrine** du TGF β (58).
- Accumulation intracellulaire anormale des protéines intervenant dans de la transcription des gènes du procollagène, précurseurs du collagène, **même en absence d'une stimulation par le TGF β** (59).

¹En effet, Le taux du TGF β chez un sujet atteint de la ScS est similaire à celui retrouvé chez un sujet sain.

En plus de leur résistance à l'apoptose (60), les fibroblastes chez les patients atteints de la sclérodémie sont également capables de synthétiser, indépendamment de toute stimulation, plusieurs FRO qui vont à leur tour favoriser la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène. (61)

3.2 Anomalies de la matrice extracellulaire

En plus de son rôle comme réservoir de facteurs de croissances (TGF β CTGF) (44), les anomalies de la synthèse de la matrice extracellulaire jouent également un rôle dans la promotion de la fibrogenèse, notamment par la baisse du taux des molécules assurant sa dégradation (les MMP) et la hausse de leurs inhibiteurs (les TIMP) (62).

4. Conséquences cliniques :

La particularité de la fibrose au cours de la ScS, contrairement aux autres maladies à processus similaires, comme la fibrose pulmonaire idiopathique ou la glomérulosclérose, est sa **localisation systémique**, et en absence d'un traitement permettant d'inverser définitivement le processus, elle reste l'un des principaux déterminants du pronostic de cette maladie. (Voir figure 30)

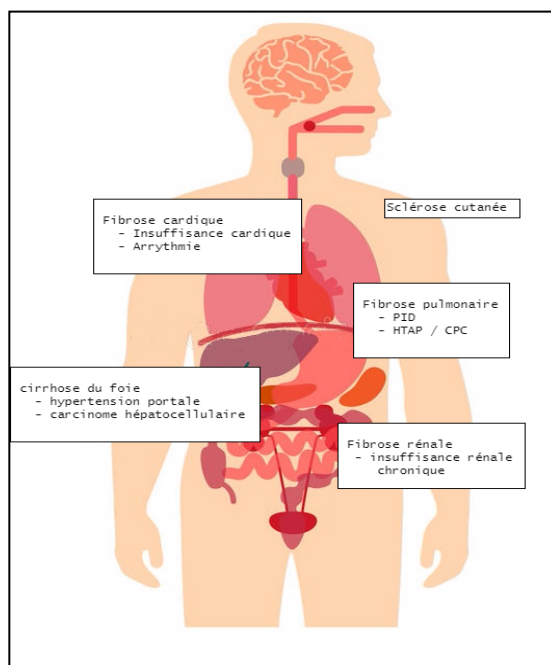


Figure 30 : Localisations principales de la fibrose au cours de la ScS

IV. Les facteurs de risque de la sclérodémie systémique

1. Les facteurs génétiques

La présence des formes familiales de la sclérodémie systémique a amené à suspecter l'existence de facteurs génétiques intervenant dans le déclenchement de la maladie (63).

Plusieurs régions chromosomiques ont été associées à la sclérodémie systémique, aussi bien ceux codant pour le système HLA (au moins 18 types ont été rapportés (64)) que ceux intervenant dans les voies d'activation de l'immunité innée (TLR, apoptose cellulaire), adaptative (interleukines, anticorps exprimés) et la fibrogenèse (65).

Cependant, ceci n'explique pas le phénotype sain chez les patients porteurs de ces gènes, d'où le rôle de modifications épigénétiques permettant la régulation de leurs transcriptions sans pour autant les modifier. (3)

2. Les facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs toxiques et infectieux ont été incriminés dans le déclenchement de la sclérodémie systémique. (Voir Tableau XL)

Tableau XL : Facteurs environnementaux incriminés dans la sclérodémie systémique

Facteur	Nature	Effet suspecté	Publication
Toxiques	Silice	Production des FRO	(66,67)
	Solvants	Indéterminé	(68)
Infectieux	CMV	- Activation des CE et apoptose - Activation des fibroblastes Via réaction croisée	(69)
	Parvovirus 19	Indéterminé	(70)

3. Le rôle de la grossesse et microchimérisme

La persistance des cellules fœtales chez la mère, induisant un microchimérisme, peut être à l'origine d'une réaction auto-immune à l'origine de la maladie. Ce microchimérisme a été encore plus incriminé par la mise en évidence de ces cellules au niveau des lésions cutanées des patientes atteintes de la sclérodémie (71) d'une part, et par la similarité des atteintes cutanées

observée les atteintes cutanées observées lors d'une maladie de type greffon contre l'hôte d'une autre part. (72). La déviation vers un le profile Th2 profibrotique au cours de la grossesse peut également renforcer cette supposition (73).

V. Données épidémiologiques

1. Incidence et prévalence

La sclérodémie systémique est une maladie rare, avec une prévalence rapportée variant entre 30 et 440 par million d'habitants et une incidence de 0,6 à 23 nouveaux cas/ million / an, elle est plus fréquente en Amérique du Nord et en Australie, qu'en Europe, elle l'est encore moins au Japon (2)¹ (Tableau XLI).

Tableau XLI : Prévalence et incidence de la sclérodémie systémique

Publications	Pays	Critères d'inclusion utilisés	Prévalence (Cas/million)	Incidence (nouveaux cas/million/an)
Medsger et Masi 1971 (74)	USA	Spécifique à l'étude	-	2.7
Mayes, et al. 2003 (75)	USA	ACR et CREST	276	21
Furst, et al. 2012 (76)	USA	CIM	135-184	56
Bernatsky, et al. 2009 (77)	Canada	CIM	443	-
Rosa, et al. 2011 (78)	Argentine	ACR + Leroy/Medsger	296	21.1
Allcock, et al. 2004 (79)	Royaume uni	ACR + Leroy /Medsger	38	7.2
Le Guern, et al. 2004 (80)	France	ACR + Leroy /Medsger	158	-
Hoffmann-Vold, et al. 2012 (81)	Norvège	ACR	52-144	-
Roberts-Thomson, et al. 2006 (82)	Australie	ACR + syndrome de chevauchement	232.2	20.4
Tamaki, et al. 1991 (83)	Japon	ACR	38	7.2

¹ Cela ne prenant pas en compte les régions de regroupement sporadique (« cluster »), où la prévalence peut atteindre les 496 /100,000 habitants.

Il n'existe actuellement pas d'étude de prévalence ou d'incidence de la sclérodermie systémique au Maroc ni en Afrique.

La grande variabilité de ces données peut être expliquée par 3 facteurs principaux :

✎ **L'origine géographique** : qui laisse supposer le rôle d'une susceptibilité génétique ou de facteurs environnementaux locaux dans le développement de la maladie

✎ **Les méthodes et moyens utilisés** :

- Définition de la maladie / critères d'inclusion : Avant 1980 devant l'absence d'un consensus, la définition de la sclérodermie systémique dépendait essentiellement de l'équipe menant la recherche, rendant difficile la reproduction des résultats obtenus. Même après les critères proposés par l'ARA¹ en 1980, ces derniers n'étaient pas les seuls à être adoptés depuis.
- Les limites du « spectre de la sclérodermie » : posant le problème de critères d'exclusion, notamment en ce qui concerne les « connectivites non différenciées avec des traits sclérodermiques » et le syndrome de chevauchement.

✎ **Amélioration de la base de données** : l'avancement des recherches a permis de détecter la maladie à un stade plus précoce avec amélioration de taux de survie, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence et de la prévalence observée actuellement.

Cela dit, il est important de rappeler que la rareté de cette maladie et la multitude de ses formes cliniques (surtout dans sa forme sine scleroderma et forme débutante) peuvent dérouter les résultats, conduisant le plus souvent à une sous-estimation de sa prévalence et incidence.

2. Sexe

Dans notre série les femmes représentaient la majorité des avec 92.3 % contre les 7.7 % pour les hommes et un sexe-ratio F/H de 12/1, se rapprochant de la série de Yacoub, et al. (84) et Le Guern, et al. (80).

¹ American Rheumatism Association, actuellement the American College of Rheumatology (ACR)

Cette prédominance féminine a été relatée par plusieurs études avec des ratios variant entre 1.5/1 et 17/1 (Tableau XLII).

Tableau XLII : Comparaison du sexe-ratio de la sclérodémie systémique selon les séries

Publications	Pays	Sexe-ratio
Mayes, et al. 2003 (75)	USA	1.5/1
Furst, et al. 2012 (76)	USA	6.15/1
Bernatsky, et al. 2009 (77)	Canada	5.6/1
Rosa, et al. 2011 (78)	Argentine	17/1
Allcock, et al. 2004 (79)	Angleterre	5.2/1
Le Guern, et al. 2004 (80)	France	11/1
Hoffmann-Vold, et al. 2012 (81)	Norvège	3.8/1
Roberts-Thomson, et al. 2006 (82)	Australie	5/1
Tamaki, et al. 1991 (83)	Japon	14/1
Braham, et al. 2003 (85)	Tunisie	6/1
Yacoub, et al. 2012 (84)	Maroc	10.1/1
Notre série	Maroc	12/1

Cette prédominance peut être expliquée par deux hypothèses, la première étant le rôle des œstrogènes dans la modulation des réponses immunitaires et qui – via ses récepteurs ubiquitaires¹– agissent, entre autres, sur la maturation des cellules B et l’augmentation de la production des anticorps (86). La deuxième hypothèse suggère le rôle de la grossesse d’une part par son action hormonale, renforçant l’hypothèse précédente, et d’une autre part par la persistance des cellules fœtales dans la circulation maternelle (ou microchimérisme) que l’on suspecte être à l’origine de la réaction auto-immune. (71)

3. Age

L’âge de début de la sclérodémie systémique varie en fonction du sexe et de l’ethnie. Le pic d’incidence survient généralement vers la 5^{ème} décennie avec un début plus précoce chez les femmes et les sujets de race noire. (75)

¹ Les récepteurs des œstrogènes intéressent aussi bien les cellules de l’immunité innée (neutrophiles, macrophages/monocytes, cellule NK) que l’adaptative (lymphocyte B et T)

Dans notre série la moyenne d'âge était de 42 ± 13 ans variant entre 17 et 85 ans, un pic a été observé entre 40 et 49 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature, rapportant un pic vers la cinquième décennie (75–76,84–85)

L'atteinte pédiatrique, la sclérodémie systémique juvénile, est possible mais exceptionnelle (87).

VI. Formes cliniques

1. Forme diffuse et limitée

Dans notre série la sclérodémie diffuse était plus fréquente que la forme limitée, (46.1 % contre 21.2 %) rejoignant les séries d'Ikheik et Amal (Marrakech,2001), Sud-africaine et asiatiques (en dehors du Japon), contrastant cependant avec les séries de Lamzef et al (Rabat,2012) (88) et Bouissaret al (Casa, 2012)(89), qui se rapprochaient des séries Européennes, Américaines et Japonaise, rapportant une prédominance de la forme limitée (Tableau XLIII).

Tableau XLIII : Fréquence des formes cliniques de la sclérodémie systémique selon les séries

Publications	Pays	Forme limitée (%)	Forme diffuse (%)
Meier, et al., 2012(90)	158 pays	58.5	37.1
Mayes, et al. 2003 (75)	USA	66.2	34.9
Rosa, et al. 2011 (78)	Argentine	81	19
Allcock, et al. 2004 (79)	Royaume uni	82.5	17.5
Le Guern, et al. 2004 (80)	France	77.9	22.1
Hoffmann-Vold, et al. 2012 (81)	Norvège	81	19
Patterson, et al., 2015 (91)	Australie	73.3	26.7
Hamaguchi, et al., 2008 (92)	Japon	55.2	44.8
Wangkaew, et al., 2016 (93)	Thaïlande	11	89
Wang, et al., 2013 (94)	Chine	40.3	59.7
Tager, et al., 1999 (95)	Sud d'afrique	30.5	69.5
Lamzef, et al., 2012 (88)	Maroc	56	44
Bouissar, et al., 2015 (89)	Maroc	70.4	29.6
Ikheik et Amal (2011) (96)	Maroc	32.1	67.8
Notre série	Maroc	46.1	21.2

Cette différence de fréquence peut être due à :

- **Une éventuelle Susceptibilité génétique**
- **Une variation inter-ethnique.**
- **D'éventuels biais de sélection** : d'une part les cas ont été recueillis au niveau de centres hospitaliers du troisième niveau où les formes diffuses sont plus admises que les formes limitées. D'autre part, en absence de critères d'exclusion, Toute forme diffuse est par définition incluse, alors que les formes limitées ayant un score inférieur à 9 ont été exclues de notre série, ce qui peut être responsable d'une sous-estimation de sa fréquence.

2. Sclérodémie systémique sine scleroderma

C'est une forme rare même au sein de la ScS, constituant moins de 5% des patients (97), elle se caractérise par des atteintes viscérales et un profil immunologique évocateurs de cette dernière sans sclérose cutanée (Rodnan =0). Au début considéré comme un sous-groupe distinct de la ScS, plusieurs études ont mis en évidence des similitudes de la fréquence de l'évolution des atteintes pulmonaires, de positivité des ACA et de pronostic avec la sclérodémie systémique limitée, laissant supposer qu'il s'agirait d'une forme débutante de celle-ci (98).

Le diagnostic de ce sous-groupe repose sur les critères de Poormoghim et al. Proposés 2000 en (98) :

- Absence de sclérose cutanée à l'examen clinique ;
- Phénomène de Raynaud ou atteintes vasculaires équivalentes (ulcères pulpaire, cicatrices digitales, anomalies à la capillaroscopie) ;
- Au moins une atteinte viscérale caractéristique de la sclérodémie systémique (tableau XLIV)
- Positivité d'AAN¹ ;
- **Et** absence de toute autre connectivite ou affection pouvant expliquer les atteintes citées précédemment.

¹ La positivité d'un auto-anticorps spécifique à la sclérodémie est un argument en faveur mais non obligatoire

Dans notre série, la sclérodermie systémique sine scleroderma a été suspectée chez une patiente hospitalisée pour bilan d'un syndrome de Raynaud, associé à des ulcères pulpaire avec une dyspnée stade II, et chez qui on a mis en évidence des anomalies évocatrices de la sclérodermie à la capillaroscopie, des ACA positifs et une pneumopathie interstitielle à la radio thorax. Cependant, la patiente n'a pas pu bénéficier d'une TDM à haute résolution / EFR pour étiqueter son atteinte pulmonaire. Elle a donc été considérée comme sclérodermie systémique limitée débutante avec un score de 10 points.¹

Tableau XLIV : Définitions des atteintes viscérales utilisées dans la classification de la sclérodermie systémique sine scleroderma

Atteintes viscérales	Définitions
Atteinte articulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Tuméfaction d'au moins 1 articulation • Ténosynovites (incluant le syndrome du canal carpien)
Atteinte musculaire	Atteinte musculaire proximale à l'examen clinique avec au moins : <ul style="list-style-type: none"> • Une biopsie musculaire montrant une évidence une myosite • Un tracé myogène à l'EMG • OU une élévation des enzymes musculaires.
Atteinte digestive	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie œsophagienne distale ou apéristaltisme
Atteinte pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose basale bilatérale, pleurésie avec frottement pleural. • Diminution de la DLCO inférieur à 70% de la valeur prédite. • HTAP mis en évidence à l'échocœur ou cathétérisme cardiaque droit ou signes clinique d'insuffisance cardiaque droite
Atteinte cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • Péricardite • Insuffisance cardiaque congestive • OU une Arythmie cardiaque
Atteinte rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Crise rénale sclérodermique avec ou sans HTA

¹ Devant l'absence d'orientation clinique au moment de l'hospitalisation, l'atteinte a été étiquetée comme « Raynaud primaire ».

VII. Etude clinique

1. Phénomène de Raynaud

1.1 Etude clinique

C'est la première manifestation des altérations vasculaire endothéliale, pouvant précéder les autres atteintes de plusieurs mois voire des années (24). Le phénomène de Raynaud est un acrosyndrome caractérisé par des vasospasmes paroxystiques réversibles, il touche typiquement les artérioles au niveau des doigts et des orteils. Il est défini par la succession des trois phases (figure 32) :

- Phase syncopale : indispensable pour le diagnostic, avec des doigts blancs et froids
- Phase asphyxique : avec une cyanose et une dysesthésie
- Phase de récupération : avec des doigts tuméfiés et une hyperhémie réactive.

Au cours de la ScS, le phénomène de Raynaud est secondaire à la dysrégulation du contrôle vasomoteur survenant sur des vaisseaux altérés¹, responsable d'une réponse exagérée aux différents stimuli (100). Ce **caractère secondaire** est généralement suspecté devant un âge de début tardif, l'atteinte bilatérale n'épargnant pas les pouces, la survenue des complications telles que les ulcères, le caractère organique des atteintes vasculaires objectivé par la manœuvre d'Allen (vascularisation retardée ou inhomogène de la paume) et les données la capillaroscopie péri-unguéale (100).



Figure 32 : Phénomène de Raynaud (99)

¹Contrairement à un Raynaud primitif où les vasospasmes surviennent sur des artères saines.

Ce phénomène a été observé dans notre série chez 82.7 % des patients rejoignant les données de la littérature qui rapportent sa présence dans 80–90 % des cas (89, 96,101–102). On remarqua également que le syndrome de Raynaud était plus fréquent dans la forme limitée (90.9 %) que la forme diffuse (75 %). Cette différence peut être expliquée par l'amélioration du syndrome de Raynaud dans les stades tardifs de la maladie (101), cependant cela ne justifierait pas la discordance avec les données de la littérature qui rapportent une fréquence supérieure à 90 % dans les formes diffuses. (88,89,96,101)

1.2 La capillaroscopie péri-unguéele

La capillaroscopie péri-unguéele constitue un atout précieux dans le cadre de la sclérodémie systémique par sa place dans :

- Les nouveaux critères de classification (6).
- Diagnostic des formes précoces (104).
- Diagnostic des connectivites associés.
- Prédiction de probabilité de survenue de complications du phénomène de Raynaud, voire même l'évolution des atteintes viscérales au cours de la maladie (105)

C'est une méthode non-invasive qui permet de stadifier l'atteinte vasculaire au cours de la ScS, en visualisant **In Vivo** les anomalies capillaires au niveau du lit de l'ongle, même pour les formes débutantes de la maladie :(106)

- **Stade précoce** : caractérisé par des capillaires élargis / mégacapillaires peu nombreux, quelques hémorragies minimales, sans raréfaction vasculaire ou altération d'architecture
- **Stade actif** : les mégacapillaires et les microhémorragies deviennent plus fréquents, la raréfaction plus évidente, et une désorganisation du réseau capillaire est apparu à ce stade.
- **Stade tardif** : la désorganisation est majeure, il persiste peu ou pas d'hémorragie avec des larges zones avasculaires.

Il est important de noter que la *dystrophie capillaire* ne constitue pas à elle seule une atteinte évocatrice de la ScS. (107)

Dans notre série, bien que le diagnostic de la ScS définitive ait été posé, des anomalies évocatrices n'ont été rapportées que chez 9/13 des patients chez qui elle a été réalisée.

2. Manifestations cutanéomuqueuses

Si le phénomène de Raynaud est la première manifestation de la ScS, ce sont les atteintes cutanéomuqueuses par leur caractère manifeste et handicapant qui amènent généralement les patients à consulter.

2.1 Sclérose cutanée*

La sclérose cutanée est le signe cardinal de la sclérodermie systémique. Elle correspond à la localisation dermique des processus fibrotiques et des phénomènes inflammatoires, responsables d'un changement structural de la peau (qui devient œdématisé, sclérosé puis atrophique), de trouble de pigmentation, et d'une perte de ses fonctions notamment élastiques et sécrétoires (108). Son mode d'extension constitue le principal critère dans la définition des formes limitée et diffuse, et donc un déterminant majeur du pronostic de la ScS.

Au cours des formes limitées, l'atteinte débute au niveau des doigts qui deviennent œdématisés et boudinés, évoluant progressivement vers la sclérose (sclérodactylie). L'extension se fait de façon centripète sans dépasser les coudes et les genoux, tandis que dans les formes diffuses, la sclérose débute volontiers au niveau du tronc pour s'étendre au reste du corps. (Figure 33, 34)

* fait partie des critères de classification



Figure 33 : Sclérose cutanée des avant-bras avec doigts boudinés à droite (109)

Dans les deux formes, la sclérose cutanée peut toucher également le cou et la face, réalisant l'aspect de « visage sclérodermique » qui est caractérisé par disparition des rides, un faciès figé, un nez effilé, des lèvres pincées avec une microstomie. (Figure 36)



Figure 34 : Aspect de visage sclérodermique (110)

Sur le plan pratique, la mise en évidence de la sclérose cutanée impose :

- Le calcul du score de Rodnan¹ modifié, substituant les données de la biopsie cutanée, qui permet de quantifier la sévérité de l'atteinte, de surveiller son évolutivité et donc d'évaluer son pronostic.
- La recherche de son retentissement notamment respiratoire (dyspnée) et ostéoarticulaire (signe de la prière, limitation articulaires).

¹ Voir annexe 3

Dans notre série la sclérose cutanée était présente dans 98.1 % se rapprochant des données de la littérature (voir tableau XLV).

2.2 Ulcères digitaux et cicatrice pulpaire*

Les ulcères digitaux (UD) sont une manifestations assez fréquente au cours de la sclérodermie systémique. (Figure 35)



Figure 35 : Cicatrices pulpaire (« pitted scars ») (110)

Ils peuvent survenir au niveau de la pulpe des doigts où ils sont **d'origine ischémique** par altérations vasculaires distales au niveau de la surface d'extension des mains résultant de **microtraumatismes répétitifs** sur une peau sclérosée, ou au niveau des calcinose sous-cutanées d'origine **mécanique (par friction) et inflammatoire** (111).

En plus de leur caractère douloureux, la guérison des UD est généralement lente, par défaut de vascularisation que par leur tendance à l'infection (112). La présence de cicatrices pulpaire témoigne de la chronicité des UD, d'où la différence des scores attribués à chacun. Dans les cas extrêmes, les UD peuvent se compliquer de gangrène digitale avec amputation, d'où la nécessité de réaliser une radiographie de la main, afin d'étudier l'extension de ces atteintes.

Ces complications restent assez fréquentes, surtout dans le cadre d'un PR associé à la sclérodermie systémique. Dans notre série, elles étaient associées au phénomène de Raynaud

dans 58.1 % des cas, concordant avec l'étude réalisée par Hachulla et al en 2007 qui rapporta une fréquence de 57%(111) et de Bouissar et al en 2015, dans 53.8 % (89).

Leur localisation et le retard de guérison expliquent en partie la difficulté de leur prise en charge. De plus, leur présence serait un élément prédisant une évolution péjorative des atteintes viscérales au cours de la ScS (113).

2.3 Calcinose sous-cutanée

Elle correspond au dépôt du calcium au niveau de la peau et des tissus sous-cutanés. Le type dystrophique est le plus fréquemment observé au cours des connectivites (dont la ScS), où elle est constituée par des dépôts calcifiés au niveau des tissus endommagés **en présence d'une calcémie normale**. L'étiologie est encore non identifiée cependant le rôle de l'ischémie tissulaire a été suspecté (114).

Sur le plan clinique, elle peut être **asymptomatique** révélée à la radiographie standard, **douloureuse** par phénomène de compression ou d'inflammation, comme elle peut se traduire par des **nodules ou des masses sous-cutanées**, de taille variable, touchant typiquement les doigts, plus rarement les coudes et les genoux (115) (Figure 36).



Figure 36 : calcinose sous cutanée (116)

Dans notre série, les calcifications sous-cutanées ont été mises en évidence dans 3.8 % des cas, se rapprochant de l'étude réalisée par Bouissar et al au CHU Ibn Rochd à Casablanca

(117) qui rapporte une fréquence de 4.22 %. Celle-ci reste différente des données de la littérature où elle peut atteindre 33 % (tableau XLV).

L'exposition des calcifications sous-cutanées au traumatisme, facilité par la sclérose cutanée, explique leur évolution fréquente vers **l'ulcération et l'infection**, faisant sourdre un liquide crayeux épais. Autres complications incluent la compression des nerfs engageant le pronostic fonctionnel de la main (115)

2.4 Les télangiectasies *:

Au cours de la ScS, Les télangiectasies sont les manifestations cliniques de la désorganisation architecturale des vaisseaux, responsables d'une dilatation des veinules postcapillaires au niveau de la peau et des muqueuses, notamment digestive et nasale. (118,119) (Figure 37)

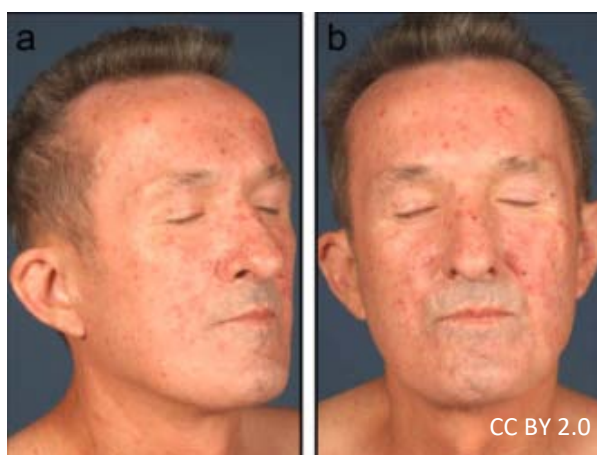


Figure 37 : Télangiectasies au cours de la sclérodémie systémique (120)

Elles intéressent aussi bien la forme limitée que diffuse, plus marquée chez les sujets à peau claire, elles surviennent initialement au niveau des mains, du visage et des muqueuses, plus rarement au niveau des bras et du tronc. Dans notre série les télangiectasies représentaient 25 % des cas.

Les saignements sur télangiectasies sont **rare**s, favorisés par la localisation muqueuse. Leur liaison aux altérations endothéliales a permis de les considérer comme marqueurs potentiels d'HTAP et d'atteinte cardiaque droite. (121)

2.5 Syndrome sec :

Au cours de la SCS, le syndrome sec est multifactoriel, il peut être dû à un syndrome **Gougerot-Sjögren associé**, comme il peut être secondaire au processus fibrotique, qui sont responsables d'une **microangiopathie sclérosante** et d'une compression des glandes annexes notamment les glandes sébacées, salivaires et lacrymales (101). Cliniquement, il se manifeste par une xérophtalmie et xérostomie, associées à une peau sèche parfois érythémateuse avec un prurit d'intensité variable.

Dans notre série, un syndrome sec a été mis en évidence dans 53.8 % des cas, ce qui est inférieur aux fréquences rapportées dans la littérature (voir tableau XLV). Un syndrome de Gougerot-Sjögren était associé dans 32.1 % des cas.

Les différentes manifestations cutanées sont résumées dans le tableau XLV.

Tableau XLV : Fréquence des manifestations cutané-muqueuses au cours de la sclérodémie systémique selon les séries

Type d'atteinte	Notre étude (%)	Séries (%)
Sclérose cutanée	98.1	94 (122) 98 (88)
Ulcères digitaux / ulcérations cutanées	53.8	36 (123) 49 (83) 52.9 (125) 49-82 (126)
Télangiectasies	25	14 (89) 14-53 (126) 30.13 (103)
Calcinose sous-cutanée	3.8	4.22 (117) 15-22 (126) 31-33 (123)
Syndrome sec	53.8	23 (89) 68 (127) 71.2 (128)

3. Manifestations digestives

C'est l'atteinte viscérale la plus fréquemment retrouvée au cours de la sclérodémie systémique, atteignant la fonction motrice, de digestion, d'absorption et de sécrétion (129). Théoriquement tout le tube digestif peut être atteint, cependant l'œsophage reste l'organe le plus fréquemment touché, suivi par l'atteinte de l'intestin et le côlon. (130)

Le primum movens est **l'atteinte des vaisseaux irrigants du plexus nerveux** du tube digestif. La détérioration de ces neurones associée à l'accumulation du tissu fibreux serait responsable de l'atteinte fonctionnelle et organique des cellules musculaires lisses, qui peuvent évoluer vers l'atrophie (130).

Le RGO est généralement la première manifestation, il témoigne de la défaillance précoce de la barrière anti-reflux (hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage). La progression se fait vers l'atteinte du péristaltisme voire une atonie œsophagienne, qui va **entraîner une dysphagie et aggraver le RGO** par altération de la clairance œsophagienne.

Au niveau de l'intestin et du côlon, l'atteinte motrice sera responsable d'un syndrome de malabsorption et de pullulation bactérienne, voire de syndrome pseudo-occlusif, tandis que l'atteinte anorectale peut se manifester par une incontinence fécale ou un prolapsus rectal dans les formes graves (129).

Au niveau de l'estomac, l'atteinte de la motricité (**gastroparésie**) va se manifester par une sensation de pesanteur, de nausée et vomissements. La muqueuse gastrique peut également être siège de télangiectasies longitudinales parallèles irradiant vers le pylore, réalisant l'aspect caractéristique de **l'ectasie vasculaire antrale gastrique** (ou estomac pastèque). Cette atteinte peut se révéler par une hémorragie digestive, bien qu'une anémie pernicieuse soit plus fréquente (130). (Figure 38)

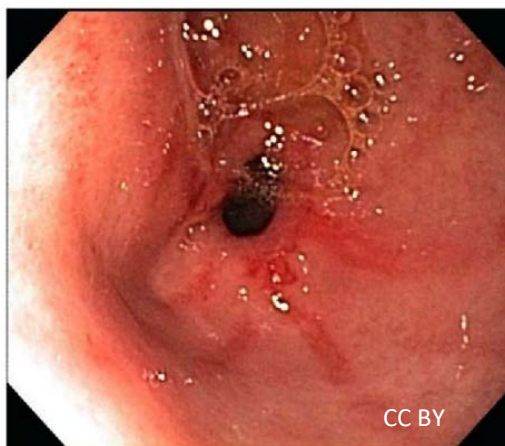


Figure 38 : Estomac pastèque à la FOGD (131)

La sévérité et l'étendue de l'atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique peuvent être appréciées par la combinaison de la **manométrie**, qui mettra en évidence des troubles de motricité, et la **FOGD** qui évaluera l'état des muqueuses digestives (œsophagite, télangiectasies) tout en dépistant les complications (ulcération, sténose, dégénérescence). (129).

Dans notre série, l'atteinte digestive était présente dans 63.5 %, plus fréquente dans la forme limitée que diffuse (72.7 % vs 62.5%), bien que les atteintes étaient plus sévères que dans les formes diffuses. Ces résultats rejoignent les données de la littérature, rapportant des valeurs entre 50-90% (revu dans (129)). L'automédication et la prescription systématique des inhibiteurs de pompe à protons dans notre contexte peuvent être responsables d'une sous-estimation de sa fréquence. (Voir tableau XLVI)

Les atteintes des organes annexes au tube digestif notamment le foie (cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune) et le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine) peuvent être associées au cours de la sclérodémie systémique, cependant elles sont rares. (132)

Tableau XLVI : Fréquence des manifestations digestives au cours de la sclérodémie systémique selon les séries

Type de manifestations	Notre étude (%)	Séries (%)
Manifestations cliniques		
RGO	32,7	60-71 (126) 73 (96)
Dysphagie	21,2	52-57 (126) 23 (96)
Trouble de transit	15,4	17,8 (96)
Syndrome occlusif	1,9	2-10 (132)
Hémorragies digestives	1,9	15,2 (119)
Résultats de la FOGD¹		
Gastrites	72.2	92 (133)
⇒ Estomac Pastèque	0	5.7-14 (130) 34.6 (134)
Œsophagite	27.8	20,5 (103) 30.4 (135) 37.6 (136) 77 (133)
⇒ Compliquée (œsophage de Barret / sténose)	0	9.8 (136) 6.8-12.7 (137)

RGO : reflux gastro œsophage ; FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale

4. Manifestations respiratoires

Les atteintes respiratoires au cours de la sclérodémie systémique sont **un facteur de mauvais pronostic**. La dyspnée, qui est généralement le premier signe, est multifactorielle, elle peut être signe de PID, HTAP, anémie, atteintes musculaires, sclérose thoracique, pneumopathie d'inhalation liée au RGO, etc.

Cependant deux entités sont liées intimement aux processus pathologiques et sont les deux premières causes de mortalité au cours de sclérodémie systémique : la pneumopathie interstitielle diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire. (138)

¹ Les pourcentages est en fonction des sujets ayant bénéficié d'une FOGD

4.1 La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) :

C'est l'atteinte respiratoire la plus fréquente (15% – 100 % (139)) et la première cause de mortalité chez les sujets atteints de la SCS (140).

La PID est la manifestation des processus fibrotiques et inflammatoires au niveau du parenchyme pulmonaire et voies aériennes. Elle est plus fréquente au cours de la forme diffuse que limitée, bien qu'il n'existe pas de corrélation entre l'extension de l'atteinte cutanée et la sévérité de l'atteinte pulmonaire. (141)

Asymptomatique au début, elle peut se révéler avec une dyspnée à l'effort puis au repos et une toux sèche, rarement une douleur thoracique ou hémoptysie, avec des râles crépitants (« velcro ») à l'auscultation.

La **TDM à haute résolution** est l'examen de référence pour les PID. Elle permet la détection des différents aspects évolutifs allant de l'image classique typique en verre dépoli (alvéolite inflammatoire réversible) à l'aspect en rayons de miel avec des bronchectasies par traction dans les formes tardives. Les images prédominent dans les régions postérieures et périphériques des lobes inférieurs. (Voir tableau 39)



Figure 39 : C) radiographie de face objectivant le syndrome interstitiel pulmonaire ; D) aspect de fibrose pulmonaire diffuse à la tomodensitométrie pulmonaire (adapté) (142)

Les **explorations fonctionnelles respiratoires** permettront d'évaluer le retentissement et l'évolutivité de la PID. La baisse de la CPT et de la DLCO reflétera la sévérité du syndrome restrictif associé (défini par CPT et/ou une CVF inférieure à 80 % et/ou une DLCO inférieure à 75 %) (138). Tandis qu'une baisse isolée de la DLCO doit faire rechercher une HTAP.

L'association de la tomодensitométrie thoracique haute résolution et les EFR a supplanté la biopsie pulmonaire dans le diagnostic des PID (notamment à un stade précoce ou asymptomatique), surtout qu'il n'existe pas de corrélation entre la sévérité des lésions histologiques et l'évolutivité de l'atteinte (143).

Dans notre étude, l'atteinte respiratoire était plus fréquente dans les formes diffuses que dans les formes limitées (79.2 % vs 54.5 %) concordant avec les données de la littérature (voir tableau XLVII). Sur le plan paraclinique, La PID était l'atteinte la plus fréquente, mise en évidence chez 65.7 % des patients chez qui la TDM a été réalisée, tandis que syndrome restrictif a été mis en évidence chez 51.9 %, plus marqué dans les formes diffuses.

L'évolution de la PID est imprévisible, cependant la présence d'un aspect en rayon de miel avec bronchiectasie par traction à la TDM, et la valeur faible et/ou la baisse rapide de la DLCO constitue des facteurs de mauvais pronostic.

4.2 L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

Intéressant aussi bien la forme limitée que diffuse (144), l'HTAP constitue une cause de morbi-mortalité importante au cours de la sclérodémie systémique. Elle est la conséquence des altérations endothéliales au niveau des artères pulmonaires, vasoconstriction exagérée, remodelage des parois et occlusion de la lumière par thrombi in situ, responsables d'une augmentation des résistances vasculaires (24). L'HTAP est défini par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mm hg au repos (30 mm hg à l'effort), elle peut être isolée ou associée à une pneumopathie interstitielle diffuse. (145)

L'HTAP est généralement asymptomatique. La **dyspnée** est souvent le signe révélateur, bien que l'atteinte soit déjà avancée à ce stade (144). Un syndrome coronaire aigu peut être associé témoignant de l'atteinte ischémique du cœur droit, tandis que les lipothymies et les hémoptysies constituent des signes de gravité. L'examen clinique peut mettre en évidence un **éclat de B2** au niveau du foyer pulmonaire, ou à un stade plus tardif, des signes **d'insuffisance cardiaque droite**.

La mesure du gradient entre l'oreillette droite et ventricule droit à **l'échocardiographie** est le moyen de dépistage recommandé par l'OMS, à réaliser systématiquement chez tout patient atteint de la ScS, même en absence de signes fonctionnels (146).

L'échocardiographie permettra d'évaluer la sévérité de cette atteinte, d'étudier son retentissement et de dépister autres atteintes associées, cependant elle ne permet pas sa distinction d'une HTAP postcapillaire secondaire à un dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'où l'indication du **cathétérisme cardiaque droit**, l'examen de référence pour la *confirmation du diagnostic* (145). Le cathétérisme droit va permettre également la détection des formes rares d'HTAP réversibles sous monoxyde d'azote, et donc la possibilité de traitement par les inhibiteurs calciques à forte dose. Une baisse *isolée* de la DLCO doit également faire penser au diagnostic (147).

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit et le diagnostic de l'HTAP a été posé sur les données de l'échocardiographie. L'HTAP était relevée chez 14.3 % des patients ayant bénéficié de l'échocardiographie. Elle était plus fréquente dans les formes diffuses que dans les formes limitées, ce qui a été rapporté également dans l'étude réalisée au service de dermatologie au CHU Mohammed VI en 2011(96), contrairement aux données de la littérature où des fréquences comparables entre les deux formes ont été observées (144).

Deux raisons peuvent expliquer cette différence : **majoration des valeurs de la pression artérielle pulmonaire** moyenne par l'utilisation de l'échocardiographie se base sur la mesure du

gradient de pression entre l'oreillette droite et le ventricule droit pour estimer la pression artérielle pulmonaire moyenne, et **le biais de sélection** résultant de la réalisation de cet examen exclusivement chez les sujets symptomatiques, qui sera responsable d'une surestimation de la prévalence de l'HTAP chez les formes diffuses dans notre échantillon.

Tableau XLVII : Fréquence des manifestations respiratoires au cours de la sclérodémie systémique selon les séries

Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
Manifestations cliniques		
Dyspnée	40,4	27.3 (148) 35.3 (90) 52 (88) 63 (150)
Toux	11,5	18.2 (148)
Râles crépitants	15.4	5.2 (148)
TDM thoracique		
Pneumopathie interstitielle	65.7 (23/35)	70 (148) 72 (150)
Fibrose pulmonaire	31.4 (11/35)	20 (148) 21.9 (103) 26 (150) 0-57 (123) 51.9 (90)
EFR		
Syndrome restrictif	51,9 (14/27)	32 (90) 33,8 (148) 35.6 (103) 41.5 (88) 51.8 (85) 76 (150)
Echocardiographie		
HTAP	14.3 (6/42)	7 - 12 (151) 14 (102) 16.4 (103) 21.1 (149) 30 (96)

TDM thoracique : tomодensitométrie thoracique ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

5. Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque constitue également l'un des facteurs de mauvais pronostic au cours de la sclérodémie systémique. Elle peut être **primaire**, résultant des altérations endothéliales et processus fibrotique touchant les différents composants (endocarde, myocarde, péricarde et système de conduction), mais elle est **souvent secondaire** à l'HTAP, la fibrose pulmonaire et l'atteinte rénale (151). Bien que présentes dans près de 80 % des séries d'autopsie, les atteintes cardiaques au cours de la sclérodémie sont souvent asymptomatiques et les formes sévères ne surviennent que dans 10% des cas des formes diffuses et dans 1 % des formes limitées. (152)

L'atteinte primitive du myocarde au cours de la ScS résulte de la combinaison de plusieurs anomalies : l'accumulation du collagène et **remplacement des cardiomyocytes par de la fibrose** (focale ou diffuse) , les **atteintes musculaires liées à la ScS**, et les **atteintes de la microcirculation intra-myocardique**¹, qu'elles soient organiques responsables de la diminution des réserves vasculaires ou fonctionnelles réalisant un « phénomène de Raynaud myocardique », favorisant les lésions d'ischémie-perfusion et aggravant les phénomènes de remodelage(153). Ces altérations peuvent se traduire cliniquement par des douleurs angineuses ou un tableau d'insuffisance cardiaque.

Le dysfonctionnement ventriculaire **diastolique** (du VG puis du VD) avec une hypertrophie des parois est la première manifestation de la fibrose myocardique. Il peut se compliquer d'une HTAP cette fois postcapillaire, posant l'indication d'un cathétérisme cardiaque droit. La fonction systolique est généralement conservée (154,155).

La scintigraphie au thallium permettra la mise en évidence des anomalies des microcirculations avant l'apparition des anomalies des artères coronaires. (151)

L'épanchement péricardique est la forme la plus fréquente de l'atteinte péricardique au cours de la ScS (33 à 72 % dans les études autopsiques (156). Bien que souvent asymptomatique, sa présence constitue un élément de gravité, témoignant de la sévérité d'une HTAP ou

¹ Les artères coronaires extramurales sont souvent normales

d'insuffisance cardiaque ou comme marqueur d'une crise rénale sclérodermique (156), d'où l'intérêt d'évoquer ce diagnostic chez *tout patient sclérodermique se présentant avec douleur thoracique*. Autres atteintes incluent la péricardite aiguë et péricardite constrictive. (156)

Les atteintes endocardiques sont très rares. Elles intéressent principalement les valves mitrales (prolapsus des valves, insuffisance, épaissement de l'appareil sous-valvulaire) et les valves aortiques, de faible grade, et elles ne semblent pas affecter le pronostic de la SCS (157).

Les troubles de conduction et du rythme sont assez fréquents au cours de la sclérodémie systémique (25% et 67 % respectivement (152,158). Ils peuvent être la manifestation de la fibrose du système de conduction, comme ils peuvent être secondaires à la fibrose myocardique, l'atteinte péricardique ou l'HTAP (159). Ils se traduisent sur le plan clinique par des palpitations, des lipothymies voire même une mort subite. L'Holter ECG constitue l'examen de référence pour la détection de ces troubles, les principales anomalies étant l'allongement de l'espace PR et les blocs de branches pour les troubles de conduction, tandis que les troubles de rythme sont dominés par les arythmies supraventriculaires (157).

Dans notre série les atteintes cardiaques étaient plus présentes chez les patients porteurs des formes diffuses que dans les formes limitées (37.5 % vs 27.3 %), intéressant principalement de troubles de conduction et les troubles de rythmes. Les valvulopathies étaient présentes dans 9.5 %¹ se rapprochant de la série Masood et al en 2008 (160), mais qui reste supérieur à ce qui a été rapporté dans la littérature. La fréquence des valvulopathies rhumatismales dans notre contexte pourrait expliquer ces résultats (à vérifier par un groupe contrôle). D'autre part, La fréquence de l'épanchement péricardique dans notre série était largement inférieure aux différentes études. Ceci peut être expliqué par le caractère asymptomatique de la majorité des atteintes péricardiques associé à la difficulté de la réalisation systématique de l'échocardiographie chez tous nos patients. (Tableau XLVIII)

¹ Des patients ayant bénéficié de l'échocardiographie

Tableau XLVIII : Fréquence de manifestations cardiaques retrouvées au cours de la sclérodermie systémique selon les séries

Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
Manifestations cliniques		
Tableau d'insuffisance cardiaque	1,9	0 (161)
ECCG		
Troubles de conduction	18,5 (5/27)	11 (90) 27 (162)
Troubles de rythme	14,8 (4/27)	10.6 (160)
Syndrome coronarien aigu	3,7 (1/27)	13.8 (162)
Hypertrophie ventriculaire gauche	7,4 (2/27)	4.3 (160)
Échocardiographie		
Valvulopathies	9.5 (4/42)	10.6 (160)
Epanchement péricardique	7.1 (3/42)	8.6 (90) 19 (163) 41 (164)
Diminution de FEVG	7.1 (3/42)	1.3 (165) 7.1 (161) 23 (163)

6. Manifestations musculosquelettiques :

L'atteinte musculosquelettique est assez fréquente au cours de la sclérodermie systémique, altérant considérablement la qualité de vie des patients. Ces altérations peuvent toucher tous les composants de l'appareil locomoteur : les muscles, les os, les tendons et les articulations.

6.1 L'atteinte musculaire

L'atteinte musculaire peut être primitive (fibrose et inflammation au niveau du périnysium et épimysium et microangiopathie (166)), ou secondaire dans le cadre d'un syndrome de chevauchement. Du fait de l'absence de consensus sur les critères de définition de ces atteintes, les fréquences varient entre 5 et 96% selon les séries (167). Ces atteintes sont plus fréquentes dans les formes diffuses que limitées (167,168).

Les myalgies et la faiblesse musculaire sont les signes les plus fréquemment observés, à prédominance proximale, touchant plus les formes diffuses que limitées. Sur le plan clinique,

l'atteinte musculaire peut s'avérer difficile à évaluer par la présence de plusieurs variables de confusion notamment la limitation du mouvement par la sclérose cutanée et l'atteinte articulaire et tendineuse. Cependant, les données de la biopsie musculaire, l'EMG détectant un syndrome myogène, et l'élévation des enzymes musculaires permettent en général d'orienter le diagnostic.

Dans notre série, des myalgies étaient présentes chez 21.2 % des patients retenus. Bien que l'examen clinique ait mis en évidence un syndrome myogène dans 8 cas, ceci n'a été corroboré par l'EMG que dans 1 cas sur les 7 réalisés dans notre échantillon. (Tableau XLIX).

Aussi, les atteintes musculaires étaient plus fréquentes dans les formes cutanées diffuses que limitées (20.8 % et 18.2 % respectivement), mais elles étaient surtout plus fréquentes dans le cadre d'un syndrome de chevauchement où elles étaient rapportées dans 41,2 % des cas.

Tableau XLIX : Fréquence des manifestations musculaires au cours de la sclérodémie systémique selon les séries

Manifestations	Notre étude (%)	Séries (%)
Myalgies	21.2	21.4 (96) 20-86 (167)
Elévation des enzymes musculaires	33.3 (7/21)	7.1 (96) 8.7 (90) 6-100 (168)

Le principal risque de l'atteinte musculaire est l'atteinte cardiaque¹, d'où l'intérêt de la réalisation d'un **d'ECG et de dosage de troponine** à la recherche d'une atteinte myocardique associée même *en absence de signes évocateurs*.

6.2 Les atteintes ostéoarticulaires

Les atteintes ostéoarticulaires sont parmi les signes les plus précoces au cours de la sclérodémie systémique, pouvant précéder le diagnostic dans 20 %(169). Elles intéressent les deux formes cliniques bien qu'elles soient plus manifestes dans la forme diffuse que limitée.

¹ Voir chapitre précédent

Selon l'étude réalisée par Brassel et al en 2011 incluant 856 patients (170), **Les arthralgies et la raideur articulaire** constituent deux des 4 signes les plus handicapants au cours de la ScS. Les **arthralgies** sont rapportées en moyenne dans 70 % des cas (167), touchant essentiellement les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP), les interphalangiennes proximales (IPP), les poignets et les chevilles. La survenue de **la raideur articulaire** est généralement progressive, bien que des formes précoces aient été rapportées.

Les atteintes téno-synoviales peuvent également être associées. Les atteintes synoviales incluent l'inflammation de la membrane synoviale (Les **synovites**) **présentes** dans 15-20%, et L'accumulation de la fibrose synoviale, qui associée à la sclérose cutanée sera responsable d'une **rétraction des doigts** (signe de « prière »), caractéristique de la sclérodermie systémique (figure 40) (101). Les **atteintes tendineuses** sont présentes dans 11-28 % des cas (171), elles peuvent se manifester par craquements audibles avec sensations de crissements palpables lors de la mobilisation des doigts. En plus de l'examen clinique, **l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique** sont les meilleures méthodes d'évaluer ces atteintes.

Les **arthrites** authentiques sont rares, leur présence (surtout les formes érosives) doit faire suspecter un syndrome de chevauchement associé (101). La sclérose cutanée, les ulcères et la rétraction digitale peuvent entraver leur évaluation à l'examen clinique, d'où l'indication de l'imagerie (167).



Figure 40 : Signe de la « prière » positif (142)

La **radiographie des mains** permet la mise en évidence de plusieurs anomalies notamment les calcifications sous cutanées, l'acro-ostéolyse avec résorption de la houppe, la déminéralisation osseuse diffuse, pincement de l'interligne articulaire notamment des IPP et MCP (Figure 41).



Figure 41 : Radiographie de la main montrant. – l'érosion de la 4^{ème} et 5^{ème} IPP (jaune) et une acro-ostéolyse de la houppe phalangienne (rose) (172)

En dehors d'un syndrome de chevauchement, il n'existe pas beaucoup de données concernant les atteintes ostéoarticulaires axiales au cours de la sclérodermie systémique. Les atteintes axiales semblent intéresser essentiellement les parties molles, soit liées à la présence de calcifications paravertébrales, ou due à une faiblesse des muscles paravertébraux dans le cadre des myosites associées à la ScS (173,174).

Dans notre série 90.4% des patients présentaient des manifestations articulaires, qui étaient légèrement plus fréquentes dans les formes diffuses (87.5 %) que limitées (81.1 %). (Tableau L). Les arthralgies étaient le signe le plus fréquent (82.7 %), intéressant plus les articulations périphériques qu'axiales.

Les atteintes ostéoarticulaires axiales étaient présentes dans 13.5% des cas, associées dans 3/7 des cas à un syndrome de chevauchement. Vu que le syndrome de chevauchement dans notre série a été retenu chez les patients ayant suffi les critères d'au moins deux

connectivites, le reste des atteintes axiales peut être attribué à une connective associée ne remplissant pas cette condition, ou de cas exceptionnels d'atteintes axiales au cours de la sclérodermie systémique.

Les anomalies radiologiques, notamment la déminéralisation en bande et acro-ostéolyse, étaient également plus fréquentes dans les formes diffuses que limitées. La fréquence de la déminéralisation dans notre série laisse supposer *l'existence d'un facteur associé*, notamment l'ostéoporose (vue l'âge de nos patients) ou déficit de la vitamine D (qui reste fréquent dans notre contexte). D'autres études supplémentaires seraient nécessaires pour valider ces hypothèses, vu qu'elles n'expliquent pas entièrement la différence de nos résultats par rapport aux données de la littérature.

Tableau L : Fréquence des manifestations ostéoarticulaires au cours de la sclérodermie systémique selon les séries

Type de manifestation	Notre étude (%)	Séries (%)
Manifestations cliniques		
Arthralgies/artrites	82,7	23-81 (167) 96,3 (175)
Rétractions digitales	17,3	22,2 (175) 27 (176)
Raideur articulaire	21,2	53,7 (175)
Manifestations radiologiques		
Déminéralisation	60 (15/25)	23 (176)
Acro-ostéolyse	40 (10/25)	19,6 (177) 22 (176) 37 (175)
Calcifications sous cutanées	12 (3/25)	11,9 (177) 23 (176)

7. Atteinte rénale

La principale manifestation de l'atteinte néphrologique au cours de la ScS est la **crise rénale sclérodermique**. Elle est définie par la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) maligne suivie d'insuffisance rénale rapidement progressive, associée ou non à une microangiopathie, sans pathologies ou prise médicamenteuse pouvant l'expliquer. Bien que son

pronostic ait été amélioré par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la crise rénale sclérodémique constitue toujours une complication redoutable avec une mortalité de 20 % des cas.

Elle est l'expression des **altérations endothéliales de la ScS au niveau des reins**, ainsi une HTA sévère va se déclencher en réponse à l'hyper-réninémie, favorisée par la réduction de la lumière des vaisseaux rénaux associée aux troubles vasomoteurs, tandis que l'activation des plaquettes avec les troubles de coagulations qui peuvent l'accompagner vont se manifester par une microangiopathie thrombotique retrouvée dans 43 % (24).

Plusieurs facteurs favorisent son développement, notamment : la forme diffuse, une progression rapide de l'atteinte cutanée, une atteinte cardiaque récente (péricardite, insuffisance ventriculaire), la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III, dose de prednisolone supérieure à 15mg/j (ou équivalent) dans les trois mois précédents (178).

Le diagnostic de la crise rénale est généralement facile associant des critères cliniques et biologiques proposés par Steen et al (179) (voir annexe 2). Dans les formes typiques, la biopsie rénale *n'est pas nécessaire* pour poser le diagnostic. En cas de doute, par exemple dans la forme normotensive ou en absence d'atteinte cutanée, sa réalisation nécessite le **contrôle de l'HTA** chez un patient hypertendu, et la procédure **par voie transjugulaire** si thrombopénie sévère (180). Autres manifestations rénales incluent une protéinurie isolée, un syndrome néphrotique, ou insuffisance rénale débutante.

Deux atteintes rénales ont été retrouvées dans notre série (3.8 %), rejoignant la série de Lamzef et al et Bussone et al (102,180). Ces atteintes incluaient une crise rénale sclérodémique et un syndrome néphrotique impur dans le cadre d'un syndrome de chevauchement associant une sclérodémie systémique, un lupus érythémateux systémique et une dermatomyosite, avec évolution favorable dans les deux cas.

8. Autres atteintes :

8.1 Atteinte neurologique :

L'atteinte neurologique au cours à la sclérodémie systémique est rare. L'absence de spécificité de ces atteintes ainsi que leur fréquence dans la population générale ne permet pas toujours d'affirmer le rôle de la sclérodémie systémique dans leur développement, cependant plusieurs études prospectives ont pu mettre en évidence des atteintes liées à la ScS. Dans la méta-analyse publiée par Amaral et al en 2013 (181) incluant 9506 patients, les atteintes les plus fréquentes comportent les atteintes du système nerveux central (céphalée, crise convulsives, atteintes des fonctions supérieurs), des troubles psychiatriques (dépression, anxiété), des atteintes de paires crâniennes (trijumeau) et des neuropathies périphériques. Ces atteintes sont généralement liées à la localisation intracrânienne de l'atteinte endothéliale (182) ou des calcifications (183), comme elle peut rentrer dans le cadre des manifestations d'une HTA maligne survenant au cours d'une crise rénale sclérodémique.

Dans notre série, l'atteinte neurologique était plus fréquente, observée chez presque un tiers des patients, rejoignant la série d'Averbuch-Heller et al (184) qui rapporte une fréquence de 40%, touchant essentiellement le système nerveux périphérique. (Tableau LI)

Tableau LI : Fréquence des manifestations neurologiques au cours de la sclérodémie systémique selon les séries

Type de manifestations	Notre étude (%)	Séries (%)
Troubles psychiatriques	3,8	17-65 (185) 73.15 (181)
Crise comitiale	0	13.56 (181)
Neuropathie sensitivo-motrice à l'EMG	85 (6/7)	14.25 (181) 21.73 (186)

8.2 Atteinte thyroïdienne :

L'atteinte thyroïdienne semble plus fréquente dans la sclérodémie systémique par rapport à la population générale, que ce soit par une thyroïdite auto-immune associée ou par

fibrose thyroïdienne (187). Dans notre série, les atteintes thyroïdiennes ont été mises en évidence chez 6 patients, soit 11.5 %, contre 23 % rapporté dans la littérature. Les similarités cliniques parfois observées entre les atteintes thyroïdiennes et la ScS peuvent retarder le diagnostic de la dysthyroïdie, d'où l'avantage de la réalisation d'un bilan thyroïdien chez les patients sclérodermiques (188).

8.3 Les anomalies biologiques :

Les anémies au cours de la sclérodermie systémique **ne doivent pas être prises à la légère**. L'anémie hypochrome microcytaire, bien que fréquente dans notre contexte, peut être signe d'un saignement occulte sur atteintes digestives (notamment estomac pastèques ou œsophagites compliquées), tandis qu'une anémie macrocytaire peut signaler l'insuffisance médullaire secondaire au processus fibrotique, un déficit B9 ou B12 par syndrome de malabsorption ou survenir secondairement aux traitements immunosuppresseurs. La présence de schizocytes au niveau du frottis doit faire craindre une microangiopathie, probable témoin d'une crise rénale sclérodermique.

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 sclérodermie systémique. 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 (189)

Le syndrome inflammatoire était prédominant dans notre série. La VS s'est révélée anormale dans 63.8 % avec une valeur moyenne de 68.8 mm (à la première heure), contrastant avec les données de la littérature qui rapportent une fréquence de 38 %(189) avec des valeurs moyennes de 22–28 mm (90, 123,189). D'autre part, l'élévation de la CRP a été rapportée chez 25 % des patients rejoignant la série de Muangchan et al (25,7 % des cas). (189)

La calcémie est généralement normale (101) bien qu'une hypovitaminose D soit souvent révélée chez les patients atteints de la ScS, et dont l'ampleur a été liée un pronostic péjoratif chez ces patients (190). Cela permettrait d'expliquer la fréquence de la déminéralisation

retrouvée dans notre série, tout en renforçant le caractère paradoxal des calcinoses sous-cutanées survenant en dehors d'une hypercalcémie associée.

9. Sclérodermie systémique et cancer :

L'augmentation de la fréquence des cancers chez les patients sclérodermique a motivé plusieurs projets de recherche, emmenant à suspecter une relation causale dans les deux sens.

Deux méta-analyses réalisées en 2013 par Onishi et al (191) et Bonifazi et al (192) ont permis la mise en évidence d'une augmentation du risque relatif du cancer chez les patients atteints de la ScS, notamment pour le cancer du poumon (surtout sur fibrose pulmonaire ou tabagisme associé), les cancers hématologiques, de la vessie, du foie, et cutanés (en dehors du mélanome). Le risque a été également mis en évidence pour l'œsophage chez les patients ayant une ScS, compliquant un RGO chronique (œsophage de Barrett) (137).

L'observation d'un rapprochement entre le temps de diagnostic de la sclérodermie et autres néoplasies (dont le cancer du sein) (193) conduit à supposer l'existence d'une forme **paranéoplasique** de la maladie, similaire à celle mise en évidence pour les dermatomyosites. On obtint même des cas de rémission de ScS sous traitements visant ces néoplasies (194). Parmi les caractéristiques mises en évidence chez ces patients sont la présence des anticorps **anti-ARN polymérase III** (193) et **l'âge tardif de survenue**¹(195).

Dans notre série, aucun cas de néoplasie n'a été détecté, que ce soit dans les antécédents des patients ou au cours de l'évolution de leur maladie. Cela peut être dû à plusieurs raisons : le nombre limitées cas, la difficulté de réalisation d'un bilan extensif chez tous ces patients, l'insuffisance de la durée du suivi, etc.

¹ On observa dans la même étude un cours d'évolution inverse chez les sujets jeunes, où c'est la réparation aberrante des tissus au cours de la ScS qui était à la base des atteintes néoplasique

10. Diagnostic différentiel :

La sclérodermie systémique peut être confondue avec plusieurs pathologies se présentant avec un durcissement de la peau. La distinction de la sclérodermie systémique de ces états sclérodermiformes repose sur la recherche de :

- Phénomène de Raynaud : qui est **absent ou exceptionnel** au cours de ces atteintes.
- La distribution du durcissement cutané : prédominant au niveau de la nuque, épargnant les mains et les pieds, épargnant le visage.
- Les caractéristiques de la peau indurée : papuleuse, œdémateuse, nodulaire.
- Le type d'atteintes associées : diabète mal équilibré, infection streptococcique récente, insuffisance rénale, administration du gadolinium lors d'un bilan radiologique.
- Les données du bilan biologique : insuffisance rénale, hyperglycémie, gammopathie monoclonale, une hyperéosinophilie.

Parmi ces états sclérodermiformes on peut citer : la dermatopathie fibrosante néphrogénique, la fasciite à éosinophiles (ou syndrome de Shulman), Scléroœdème de Buschke, scléromyxoedème, la réaction de greffon contre l'hôte, cheiroarthropathie diabétique, érythromélagie, morphée généralisée, et autres syndromes sclérodermiformes induits par des médicaments (notamment les agents antimétaboliques) ou des produits toxiques.

La sclérodermie systémique est caractérisée par un polymorphisme important, avec des traits cliniques qui sont similaires à plusieurs autres pathologies. La connaissance des caractéristiques de différentes entités citées précédemment est **indispensable** pour pouvoir poser son diagnostic certain puisqu'elles définissent **les limites des nouveaux critères d'ACR**.

11. Pronostic :

L'évolution de la sclérodermie systémique est très variable en fonction des formes cliniques et des atteintes systémiques associées, engageant le pronostic vital et fonctionnel des patients.

11.1 En fonction de la forme clinique :

La **forme diffuse** est caractérisée par une extension cutanée rapidement progressive au début de la maladie, pouvant **régresser ou se stabiliser dans les 5 années** suivant son déclenchement. La gravité de ces formes cependant n'est pas liée directement à l'atteinte cutanée, mais à son **association aux différentes atteintes systémiques**, caractérisées non seulement par leur fréquence au cours de son évolution mais aussi par la précocité et sévérité de leurs manifestations, responsables d'un taux de survie pour les formes diffuses estimé selon l'étude réalisée par Scussel-Lonzetti et al à 60–65 % à 10 ans, contre celui des formes limitées qui est proche 90 % (196).

Cela renforce la place **du score de Rodnan** comme facteur prédictif de l'évolution de la maladie, vu que la définition de la forme clinique de la ScS se base sur l'extension de la sclérose cutanée.

11.2 En fonction des manifestations cliniques :

Selon une étude réalisée par l'EUSTAR en 2010 incluant 5860 patients, les principales causes de décès en rapport avec la sclérodémie incluait : **fibrose pulmonaire** (35 %), **hypertension artérielle pulmonaire** (26 %), **atteintes myocardiques et arythmie** (26 %) et la **crise rénale sclérodémique** (4 %). Autres causes incluait **les infections**, les **cancers** et les **maladies cardiovasculaires**, responsables respectivement de 33 %, 31 % et 29 % des décès non attribuables à la sclérodémie systémique. Bien évidemment la détection précoce de ces complications permet une meilleure prise en charge, cependant *elle n'est pas garante* d'un pronostic favorable.

Bien que la **pneumopathie interstitielle diffuse** soit la première cause de mortalité chez les patients atteints de la ScS, son pronostic reste meilleur par rapport à la PID idiopathique, avec un taux de survie à 5 ans de 85 % toutes formes confondues. Plusieurs facteurs cliniques et paracliniques interviennent dans l'évolution des PID (tableau LII). Les risques principaux des PID sont représentés par l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique, les complications cardiaques, et le risque accru de survenue des cancers broncho-pulmonaires. (138)

En absence du traitement spécifique à l'**HTAP** (notamment le bosentan), le taux de survie de l'HTAP ne dépasse pas 35 % à 3 ans (197). Le pronostic est plus grave par rapport à la forme idiopathique, s'associant à une plus faible DLCO, une plus haute probabilité d'atteinte myocardique et d'épanchement péricardique se traduisant par une mortalité plus élevée (198). L'évolution spontanée de l'HTAP se fait vers l'insuffisance cardiaque droite, cause principale de décès au cours de cette atteinte. Cette évolution peut être aggravée par l'association à la PID qui peut baisser le taux de survie à moins de 50 % en 2 ans.

La **crise rénale sclérodermique** reste toujours une complication redoutable responsable d'une mortalité d'environ 20 % des cas, par son retentissement cardiaque et pulmonaire, que par les complications infectieuses de la dialyse. L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion a permis d'améliorer son évolution, cependant son administration systématique chez les patients sclérodermiques à risque ne permet pas la prévention de cette complication. (199)

L'**atteinte digestive** au cours de la ScS constitue également un facteur important de morbi-mortalité, entraînant le décès dans 6 à 12 % des cas (132). Un syndrome pseudo-occlusif responsable d'un état de dénutrition sévère, d'une pneumatose kystique colique ou une hémorragie foudroyante pouvant engager le pronostic vital des patients à court terme. A long terme, le RGO chronique peut aggraver l'atteinte respiratoire en favorisant une pneumopathie d'inhalation, comme il peut se compliquer d'une dégénérescence de la muqueuse œsophagienne (œsophage de Barrett), complication qui reste fréquente chez les patients atteints de la sclérodémie systémique par rapport aux sujets sains (129). Le tableau LII résumera les différents facteurs pronostiques pour chacune de ces atteintes.

Les atteintes cutanées (sclérose cutanée, UD) **et ostéoarticulaires** menacent rarement le pronostic vital, cependant elles affectent considérablement la qualité de vie des patientes avec un retentissement psychologique important.

Finalement, en dehors de atteintes citées ci-dessus, autres manifestations ont été liées à un mauvais pronostic, non pas pour leur retentissement mais pour leur statut de marqueurs des

processus sous-jacentes, notamment les **télangiectasies** (altérations endothéliales) et les anticorps **anti-topoisomérase I**.

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

Facteurs pronostiques des atteintes systémiques au cours de la ScS		Références
PID	PID d'emblée sévère PID rapidement progressive (perte de 10 % de CVF ou 15 % de DLCO dans un délai d'un an.	(138)
HTAP	Présence des signes d'insuffisance ventriculaire droite HTAP rapidement progressive Dyspnée stade IV de la NYHA	(200)
Crise rénale sclérodémique	Sexe masculin Age tardif Formes normotensives Microangiopathie thrombotique associée Nécrose fibrinoïde des artérioles (si biopsie)	(201)
Atteinte cardiaque	Dysfonction systolique associée Anomalies extensives à la scintigraphie Association à une HTAP Association à un syndrome de chevauchement	(157)

11.3 Evaluation du risque et taux de survie au cours de la sclérodémie systémique

Suite à l'étude réalisée par Elhai et al en 2017 (202), en incluant 3700 décès liés à la sclérodémie systémique, L'EUSTAR a mis en place le SCOpE score, permettant d'évaluer le taux de survie à 3 ans, incluant les données démographiques (âge, sexe), forme clinique, score d'activité de la maladie, atteintes systémiques et différents marqueurs biologiques. (Annexe 4).

Cependant l'amélioration modeste du pronostic de la sclérodémie systémique observé par rapport aux études antérieures traduit le caractère insuffisant des moyens thérapeutiques actuels malgré les progrès médicaux réalisés dans ce domaine.

VIII. Profil immunologique de la sclérodémie

1. Les anticorps antinucléaires :

Les anticorps antinucléaires (AAN), mis en évidence pour la première fois en 1968, représentent les marqueurs sérologiques principaux de la sclérodémie systémique (203) , ils incluent un groupe hétérogène d'auto-anticorps reconnaissant de différents composants du noyau, et qui sont caractérisés au cours de la ScS par leur association avec les formes cliniques et les atteintes systémiques, leur exclusivité mutuelle et leur persistance au cours de la maladie, imposant leur identification notamment par ELISA et immunodot après dépistage à l'immunofluorescence indirecte.

Dans notre série, les AAN étaient présents dans 86.5 % des cas, avec une fréquence comparable entre les formes diffuses et limitées, rejoignant les données de la littérature rapportant leur présence dans 75 à 95 % des patients (Tableau LIII). En effet, cette fréquence varie selon les régions et selon l'origine ethnique.

Tableau LIII : Fréquence des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodémie systémique selon les pays

Auteur, année	Pays - nombre de cas	Fréquence des AAN (%)
Meier, et al., 2012(90)	158 pays - 7655	93.4
Amérique du Nord		
Meyer, et al., 2007(123)	USA - 247	99
Koenig, et al., 2006 (204)	Canada - 307	95
Amérique latine		
Horimoto, et al., 2017(205)	Brazil - 89	94.4
Coral-Alvarado, et al., 2010(206)	Colombie - 60	87.5
Europe		
Jacobsen, et al., 1998(207)	Pays-bas - 230	85
Hesselstrand, et al., 2003 (208)	Suède - 276	84
Ferri, et al., 2002(209)	Italie - 1012	89
Asie		
Wang, et al., 2013(94)	Chine - 419	90.7
Pradhan, et al., 2014(210)	Inde - 110	85.5
Hamaguchi, et al., 2008(92)	Japon - 275	89

Tableau LIII : Fréquence des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodémie systémique selon les pays (suite)

Auteur, année	Pays - nombre de cas	Fréquence des AAN (%)
Australie		
Patterson, et al., 2015(91)	Australie - 505	88.9
Afrique		
Tager, et al., 1999(95)	Afrique de Sud - 68	98 (titre $\geq 1/80$)
Braham, et al., 2003(85)	Tunisie - 71	80,64
Zinoun, et al., 2014(211)	Maroc - 56	72.2
Lamzef, et al., 2012(88)	Maroc - 65	55
Ikheik et Amal, 2011 (96)	Maroc - 28	60
Notre étude	Maroc - 52	86.5

1.1 Aspect des AAN :

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la méthode de référence pour le dépistage des AAN. Vu que ces derniers reconnaissent différentes cibles antigéniques au niveau du noyau, la fluorescence détectée au microscope peut prendre plusieurs aspects dont l'aspect **moucheté**, **homogène**, **centromérique** et **nucléolaire** sont les plus fréquemment observés au cours de la sclérodémie systémique (figure 42).

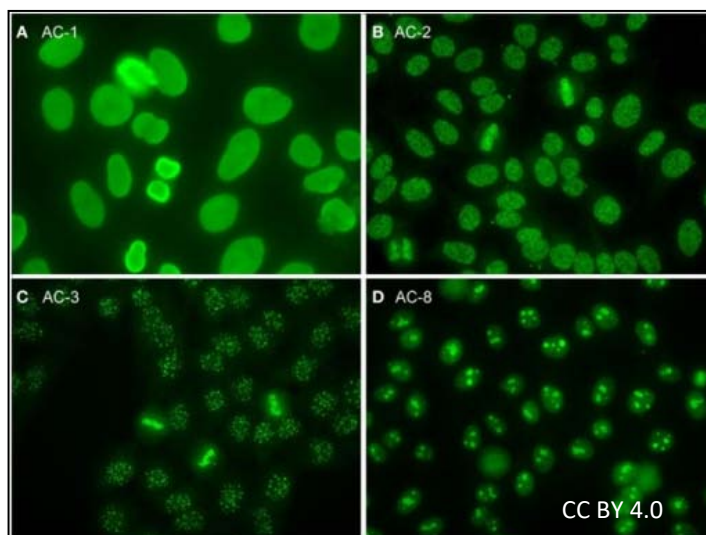


Figure 42 : Aspects retrouvés à l'immunofluorescence indirecte : (A) Homogène ; (B) moucheté ; (C) centromérique ; (D) nucléolaire (adaptée) (204)

Ces différents aspects peuvent orienter vers la spécificité des AAN et donc guider la procédure de confirmation (Le tableau LIV)

Tableau LIV : Aspects d'anticorps antinucléaires retrouvés à l'IFI au cours de la ScS et d'autres connectivites

Aspect	Anticorps correspondants	Pathologies associées
Moucheté	ATA*, anti-RNA polymérase III*, Anti-Ku, Anti-U1 RNP, anti-Sm, Anti SSA/SSB, Anti JO-1	ScS, LES, GS, connectivite mixte, polymyosite
Homogène	Anti-DNA natif, anti-Histones, anti-nucléosome	LES
Nucléolaire	Anti-PM-Scl, Anti-U3 RNP/ fibrillarin, Anti Th/T0	ScS, polymyosite
Centromérique	ACA	ScS limitée

ATA : anticorps anti-topoisomérase I ; ACA : anticorps anti-centromère ; ScS : sclérodémie systémique ; LES : lupus érythémateux systémique ; *avec ou sans aspect nucléolaire ;

Dans notre série, l'**aspect moucheté** était le plus fréquent, présent dans 55.6 %. Cette observation a été rapportée par la majorité des études, ce qui est facilement expliqué par la fréquence des anticorps liés à la ScS pouvant être responsables de cet aspect (Tableau LV).

Ce qui est étonnant dans notre série, c'est la fréquence élevée de l'**aspect homogène**, noté dans 47.2 % des cas, et qui est généralement associé aux auto-anticorps ciblant les composants de la chromatine, retrouvés typiquement au cours d'un LES (212), ceci contraste avec la faible fréquence de ces spécificités autoanticorps chez nos patients. Une observation similaire a été relevée également dans l'étude réalisée par Jacobsen et al en 1998(207) rapportant une fréquence de 43 %, avec un exemple plus extrême dans l'étude de Raslan et al en 2016 (213), où cet aspect était *le plus fréquemment observé*. En ce qui concerne notre série, ceci peut être expliqué par :

- La fréquence des titres élevés d'AAN (supérieur à 1/640) qui a été mis en évidence chez 73 % des patients, pouvant être responsable d'un aspect « faux homogène ». (214) ;

- La variété des aspects qui peuvent être associés aux ATA, dont l'aspect moucheté, nucléolaire ou homogène (214,215) ;
- Et la non-disponibilité des bilans des anticorps anti DNA natif / anti-histones / anti-nucléosome chez tous les patients retenus, ce qui peuvent être responsable d'une sous-estimation de leur fréquence.

L'aspect nucléolaire été retrouvé dans 13 cas (36.1 %), pouvant orienter vers la présence d'anticorps anti-U3 RNP/fibrillarine, anti-ARN polymérase, anti-topoisomérase I et anti-PM-Scl.

L'aspect centromérique, rapporté dans la littérature comme quasi-pathognomonique d'une ScS limitée (212) n'a été mis en évidence que dans 2 cas (5.6 %), ce qui peut être expliqué par la faible fréquence des anticorps anti-centromères dans notre contexte.

Dans notre série, **des aspects mixtes** ont été rapportés chez 15 patients, soit 41.5 % des cas, renforçant le caractère hétéroclite des AAN retrouvés au cours de la sclérodémie systémique. Les associations intéressaient principalement l'aspect moucheté, homogène et nucléolaire, pouvant être en rapport avec :

- La présence simultanée de plusieurs anticorps liés à la ScS ;
- Des anticorps dirigés contre un antigène retrouvé dans plusieurs localisations au niveau du noyau de la cellule (notamment les ATA¹) ;
- La fréquence des maladies auto-immunes associées à la ScS, notées chez 66.7% des cas de notre série.

Les associations avec l'aspect centromérique sont rares dans la littérature, rapportées seulement dans 2 % des cas (213). L'absence de cette entité dans notre série peut être expliquée par la faible prévalence des anticorps anti-centromériques, rendant difficile la mise en évidence d'une telle association.

¹ Voir chapitre : les anticorps anti-topoisomérase I

La fréquence des aspects d'AAN à l'IFI rapportée par différentes séries est résumée dans le tableau LVI.

Malgré le caractère observateur-dépendant et le développement de nouvelles méthodes de détection des AAN, l'étude des aspects à l'IFI a un intérêt capital en pratique clinique, malgré que l'identification des différentes spécificités d'AAN ne soit pas toujours possible. Cela permettra dans beaucoup de cas de conforter le diagnostic de la sclérodémie et de guider l'attitude thérapeutique.

Tableau LVI : Fréquence des aspects d'anticorps antinucléaires à l'immunofluorescence indirecte selon les études

Aspect	Patterson, et al., 2015(91)	Hesselstrand, et al., 2003 (208)	Pradhan, et al., 2014(210)	Tager, et al., 1999(95)	Raslan, et al., 2016(213)	Notre étude
Moucheté	27.3	41	63.9	39	26	55.6
Homogène	22.4	25	-	8	27	47.2
Nucléolaire	24.8	24	17	31	12	36.1
Centromérique	42	18	7.4	-	20	5.6
Mixte	-	-	2.1	19	14	41.7
Moucheté et nucléolaire	-	-	2.1	19	4	11.1
Moucheté et homogène	-	-	-	-	3	11.1
Nucléolaire et homogène	-	-	-	-	5	16.7
Centromérique et moucheté/ Centromérique et nucléolaire	-	-	-	-	1 / 1	0

1.2 Titre des AAN

En cas de résultat positif, l'IFI permet également d'apprécier le titre des AAN. Après son incubation sur les cellules Hep2, le sérum des patients subit plusieurs dilutions, le titre correspond à la dernière dilution positive, après laquelle la fluorescence disparaît.

Dans notre série, le titre d'anticorps rapportés variait entre 1/160 et 1/1280. Un titre élevé (supérieur à 1/640) a été noté dans 73 %. Les syndromes de chevauchement étaient associés à un titre de 1/1280 dans 75 % des patients.

L'interprétation du titre des AAN dépendra des **spécificités identifiées**, et du **laboratoire** ayant réalisé le bilan.

Jusqu'alors, aucune relation entre le titre global des AAN et l'évolutivité des connectivites dont la sclérodémie systémique n'a été prouvée, cependant ce n'est pas le cas pour **le titre propre à chaque spécificité**. L'étude réalisée par GRAF et al en 2012(216) a permis la mise en évidence d'une association statistiquement significative entre la spécificité d'AAN au *plus haut titre* (en présence de multiples auto-anticorps) et l'atteinte de certains organes, **permettant de prédire l'évolution de la sclérodémie systémique avec plus de précision que l'extension cutanée**, sujette à une variabilité inter-observateurs, et qui est considérée actuellement comme principal prédicteur des atteintes systémiques.

En plus de sa valeur prédictive, le titre peut témoigner parfois d'une atteinte de certains organes. L'article publié par kuwana et al en 1996 rapporta une élévation du titre des ATA chez deux patients ayant développé un **adénocarcinome pulmonaire** au cours de l'évolution de leur sclérodémie (217). Cependant vu le nombre limité des cas, d'autres études sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

Il est cependant important de noter qu'un résultat positif est à interpréter avec beaucoup de précautions. Avec l'avènement des cellules Hep2 utilisé comme substrat pour la recherche d'AAN, nous avons assisté à une augmentation de la sensibilité de la mise en évidence des AAN (bien que qu'à titre faible) chez les sujets sains, surtout chez les femmes et sujets âgés (218), d'où l'intérêt de **vérifier le seuil de positivité utilisé par le laboratoire** ayant effectué l'analyse. Dans notre série, Le seuil de positivité choisi a été fixé à 1/160 chez les sujets plus de 18 ans, permettant d'avoir une bonne spécificité tout en excluant plus de 90 % des sujets normaux (219). Bien plus, La détection de ces auto-anticorps **à titre élevé ne permet pas de confirmer une ScS**

(bien que ce soit un facteur de risque pour le développement de la maladie (220)). En absence d'autres données pouvant renforcer le diagnostic, il est important de rechercher chez le patient en question une **histoire familiale de connectivites ou un antécédent de néoplasie**, parfois **planifier un suivi** en cas d'anamnèse négative.

En général, le titre peut subir plusieurs fluctuations cours de la ScS sans pour autant témoigner d'une amélioration ou d'aggravation du pronostic, quoique les cas de négativation des AAN sont exceptionnels (91), renforçant ainsi la place des AAN comme marqueurs principaux de la sclérodémie systémique.

2. Anticorps antinucléaires spécifiques à la sclérodémie :

2.1 Ac Anti-topoisomérase I

Les anticorps anti-topoisomérase I (anciennement appelés Anti Scl-70¹), ont été les premiers anticorps spécifiques découverts dans le sérum des patients sclérodémiques en 1979 (221). Comme leur nom l'indique, ces anticorps reconnaissent l'ADN topoisomérase I, une enzyme ubiquitaire responsable de la diminution de la tension résultant du dénouement des deux brins d'ADN au cours de la réplication ou la traduction. Leur présence exceptionnelle chez les sujets sains ou au cours des autres maladies auto-immunes, explique leur place dans les critères de classification.

A l'IFI, les ATA sont généralement suspectés devant un aspect moucheté, bien qu'ils puissent s'accompagner d'un marquage nucléaire homogène, nucléolaire, et cytoplasmique dans les cellules en interphase. La confirmation est apportée par des techniques immunoenzymatiques diverses dont l'immunodiffusion, l'immunoprécipitation, l'immunodot ou immunoblot, et l'ELISA. Ces deux dernières sont les principales méthodes utilisées pour la détection de ces anticorps.

¹ Le terme Scl-70 était utilisé pour désigner le fragment de l'ADN topoisomérase I ciblée par les ATA, la première cible identifiée dans le sérum des patients **Sclérodémique**, ayant un poids moléculaire de **70 kDa**

Dans notre série, la prévalence des ATA rejoignait la série d'EULAR, la série japonaise et les séries africaines¹, avec une fréquence variante entre 33,3 % et 36,8 %. Ce taux est supérieur à ceux rapportés dans les séries australiennes, sud-américaine et nord-américaines, tout en restant inférieur aux taux retrouvés dans la séries indienne (62.7 %) et chinoise (59.9 %). (tableau LVII)

Comme prévu, les ATA étaient fréquents dans les formes diffuses avec un taux de 55 %, rejoignant les publications internationales rapportant des fréquences variantes entre 42.8 et 75.6 %, tandis qu'ils étaient présents dans 27.3 % des formes limités. Ceci concorde avec les publications rapportant une association directe entre la présence des ATA et la sévérité du score de Rodnan modifié d'une part (222), et de celles considérant leur absence comme l'un des **facteurs prédicteurs de l'amélioration spontanée** des atteintes cutanée d'une autre part (223).

Il est important de noter que **18.8 %** des ATA étaient mis en évidences dans les formes limitées, renforçant les données de la littérature selon lesquelles, jusqu'au un tiers des ATA sont généralement retrouvés dans la ScSI et dont les fréquences chez ces formes peuvent atteindre 70 % des cas (91, 94,224,227).

Plusieurs causes peuvent être à l'origine de la disparité des fréquences des ATA entre les différentes études, dont les plus probables sont la **susceptibilité génétique** et les **variations ethniques entre les différentes séries**, cette hypothèse est renforcée par plusieurs études dont Nandiwada et al , rapportant une fréquence plus importante des ATA au cours **des formes limitées** chez les sujets africains-américains et hispaniques que chez les caucasiens, dépassant même celle des anti-centromères chez ces groupes. (225)

¹ Excluant les extrêmes

Tableau LVII : Fréquence des anticorps anti-topoisomérase I selon les différentes séries

Séries, année	Pays – nombre de cas	Fréquence globale (méthode) (%)	Forme diffuse (%)	Forme limitée (%)
Meier, et al., 2012(90)	158 pays – 7655	36.8 ^Σ	59.8	23.2
Steen, 2005 (224)	USA – 1432	22.2 (ID)	31	13
Nandiwada et al (2016) (225)	Africain–Américain	USA – 228	27	18
	Caucasiens	USA – 555	18	13
	Hispaniques	USA – 196	24	16
Koenig et al 2006 (204)	Canada – 307	9.8 (Multiplex et ELISA)	–	–
Horimoto et al 2017 (205) ^Σ	Brésil – 89	19.1	–	–
Coral–Alvarado et al 2010(206)	Colombie – 60	22.5 (ELISA)	–	–
Hesselstrand et al., 2003 (208)	Suède – 276	9.4 (ID/IB)	–	–
Jacobsen et al 1998 (207)	Danemark – 230	13.5	–	–
Mierau et al(226) ^Σ	Allemagne – 863	30.1 (IB/ID/IP)	56.6	27.5
Ferri, et al., 2002(209) ^Σ	Italie – 1012	36	–	–
Wang, et al., 2013(94)	Chine – 419	59.9 (ID)	64.4	53.3
Pradhan, et al., 2014(210)	Inde – 110	62,7 (ELISA)	75,6	46,9
Foocharoen, et al., 2016 (227)	Thaïlande – 294	85.7 (IB)	87.1	77.4
Hamaguchi, et al., 2008(92)	Japon – 203	33 (ID/IP)	58,2	9,8
Patterson, et al., 2015(91)	Australie – 505	18.4 (IB)	34.8	12.4
Braham, et al., 2003(85)	Tunisie –71	47,62	–	–
Zinoun, et al., 2014(211)	Maroc – 56	35.9	–	–
Lamzef, et al., 2012(88)	Maroc – 65	18.5	–	–
Ikheik et Amal 2011 (96)	Maroc – 28	33.3	42.8	33.3
Notre étude	Maroc – 52	36,4	55.0	27.3

IB : immunoblot ; ID : immunodiffusion ; IP : immunoprécipitation ; ^Σ : étude multicentrique.

La principale atteinte viscérale associée aux ATA était la **pneumopathie interstitielle diffuse** (PID) (tableau LVIII). Dans notre étude, les PID étaient présentes chez 78,5 % des patients ATA-positifs ($p=0,05$), et chez qui trois cas d'HTAP ont été rapportés, dont deux étaient associés à une fibrose pulmonaire. Ces résultats rejoignent les données de la littérature où ces auto-anticorps ont été liés non seulement à une sévérité des PID chez les patients sclérodermiques, mais également un déclin accéléré des fonctions respiratoires. La possibilité de développement HTAP primaire reste faible, quoiqu'une forme secondaire à la PID et l'hypoxie chronique puisse être notée (228).

Tableau LVIII : Association ATA et manifestations cliniques au cours de la sclérodémie systémique

	Steen 2005(224)		Patterson, et al., 2015 (91)		Foocharoen, et al., 2016(227)		Jacobsen et al 1998 (207)		Hamaguchi et al 2008(92)		Notre étude 2017	
	N=1432		N=505		N=294		N=230		N=203		N=52	
	%	p	%	P	%	P	%	P	%	P	%	p
Forme cutanée diffuse	71	0.001	51	0.001	71.7	0.005	44	0.05	83	0.01	68.8	NS
Sd de Raynaud	-	-	97	NS	52.3	NS	97	NS	-	-	81.3	NS
Ulcères digitaux	63	0.001	64	0.01	10.7	NS	-	-	58	NS	37.5	NS
A. respiratoires	73	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	87.5	NS
↳ PID	23	0.01	74	0.05	44.4	NS	48	0.0001	84	0.01	78.6	0,05
↳ HTAP	2	NS	4	<u>0.01</u>	0.8	<u>0.003</u>	-	-	17	NS	21.4	NS
A. cardiaques	16	0.01	-	-	4	NS	10	NS	20	NS	37.5	NS
A. digestives	56	NS	51	NS	27	NS	45	NS	68	NS	68.8	NS
Atteinte rénale	10	0.01	1	NS	0.8	NS	0	NS	5	NS	0	-
A. ostéo-articulaires	86	0.001	62	0.001	35.7	NS	3	NS	31	NS	87.5	NS
Atteinte musculaire	9	NS	-	-	7.1	-	0	0	13	NS	18.8	NS

A. : Atteintes ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; NS : non significatif ; Sd : syndrome ; les résultats en **gras** et soulignés indiquent, respectivement, les associations positives et négatives.

D'autres atteintes sont liées aux ATA, notamment l'atteinte cardiaque constituant la principale cause de décès, l'atteinte ostéoarticulaire et étonnement les ulcères digitaux (91,224). Bien que ces atteintes fussent assez fréquentes chez les sujets ATA-positifs, aucune association significative n'a été relevée dans notre série. Les séries de Steen (224) et Nishijima et al (229) et al ont associé l'atteinte rénale, particulièrement **la crise rénale sclérodermique**, à la présence des ATA, avec un pronostic qui reste meilleur que celui observé avec les anticorps anti-ARN polymérase III.

Dans la pratique courante, la répétition de la recherche des ATA n'a pas beaucoup d'intérêt, vu que les patients positifs pour ces anticorps, le restent généralement tout au long de leur vie (230). Cependant certaines variations intéressantes de leurs titres ont été rapportées dans la littérature, que ce soit une régression voire négativation après amélioration de la maladie (230), ou une élévation suite à un échange plasmatique (231) ou développement d'un adénocarcinome pulmonaire (217), offrant plusieurs pistes à explorer.

2.2 Ac Anti-Centromère

Les anticorps anti-centromères (ACA) sont le deuxième AAN à être associé à la ScS après les ATA. Ces anticorps reconnaissent certaines structures protéiques formant les kinétochores, empêchant l'organisation des microtubules au cours de la division cellulaire (232). Bien que 6 protéines centromériques¹ aient été identifiées comme cible, **l'absence d'une particularité clinique** associée aux différents ACA, ainsi que la réactivité de tous les sérums ACA-positifs à la CENP-B, font que cette dernière est la cible antigénique la plus utilisée lors de la recherche des ACA (233).

Dans la majorité des cas, **l'aspect centromérique suffit pour confirmer la présence des ACA**. La mise en évidence d'un marquage de la plaque équatoriale au cours de la métaphase (30 à 50 points alignés) est assez pathognomonique des ACA qu'il n'est pas nécessaire de recourir à un autre test. Ceci cependant n'est pas toujours le cas, un aspect moucheté discret voire une immunofluorescence négative ont été également rapportés (234), d'où **la nécessité de les rechercher à ELISA**, surtout en présence de signes cliniques évocateurs. Dans la pratique courante, les tests répétés des ACA n'ont pas beaucoup d'intérêt, vu que leur taux reste généralement stable au cours de la maladie.

Comme dans les séries africaines et afro-américaines (en dehors de la Tunisie), le taux des ACA était faible dans notre série (9.5 %), se rapprochant des séries Indienne (210) et Chinoise (94). Contrairement aux séries européennes (90), Nord-américaines (224), Japonaise (92), et Australienne (91) où ces fréquences variaient entre 20 et 40 % (tableau LIX). *Ces résultats*

¹ Désignés sous la nomination CENP A à F

rejoignent les données d'une étude récente mettant en évidence un faible taux des ACA dans la population marocaine (235).

Dans notre série, les ACA étaient absents dans les formes diffuses, présentes dans 40 % des formes limitées ($p=0.04$). Ces patients sont caractérisés par un meilleur pronostic avec une extension cutanée plus lente, et un risque moindre d'atteintes systémiques par rapport à ceux qui sont ATA-positifs (236)

Tableau LIX : Fréquence des anticorps anti-centromères selon les différentes séries

Séries, année	Pays - nombre de cas	Fréquence globale (méthode) (%)	Forme limitée (%)	Forme diffuse (%)
Meier, et al., 2012(90) ^Σ	158 pays - 7655	32.3	48.2	7.2
Steen, 2005 (224) ^Σ	USA - 1432	20.3	38	2
Nandiwada et al (2016) (225)	Africain- Américain	USA - 228	6	3
	Caucasiens	USA - 555	29	7
	Hispaniques	USA - 196	19	4
Koenig et al 2006 (204)	Canada - 307	45 (IFI et ELISA)	-	-
Horimoto et al 2017 (205) ^Σ	Brésil - 89	41.6 (IFI)	-	-
Coral-Alvarado et al 2010(206)	Colombie - 60	67.5 (ELISA)	-	-
Hesselstrand et al., 2003 (208)	Suède - 276	18 (IFI)	-	-
Jacobsen et al 1998 (207)	Danemark - 230	34.3 (IFI)		
Ferri, et al., 2002(209) ^Σ	Italie - 1012	39	-	-
Mierau et al (226) ^Σ	Allemagne - 863	35.9 (IFI ou IB)	49.3	6.9
Wang, et al., 2013(94)	Chine - 419	13.4 (IFI)	14.8	12.4
Pradhan, et al., 2014(210)	Inde - 110	22.7 (ELISA)	38	9
Hamaguchi, et al., 2008(92)	Japon - 203	36.9 (IFI)	63.4	5.5
Patterson, et al., 2015(91)	Australie - 505	40.8 (IB)	52.9	7.4
Tager et al 1999 (95)	Sud d'Afrique - 69	0 (IFI)	0	0
Braham, et al., 2003(85)	Tunisie -71	42.85	-	-
Lamzef, et al., 2012(88)	Maroc - 65	4.6	-	-
Ikhelk et Amal 2011 (96)	Maroc - 28	0	0	0
Notre étude	Maroc - 52	9.5	40	0

IB : immunoblot ; IFI : Immunofluorescence indirecte ; ^Σ : étude multicentrique.

Comme pour les ATA, La variation des fréquences entre les différentes séries peut être liée à des **facteurs ethniques et génétiques** (vu les associations mise en évidence aux différents allèles HLA (237)), cependant un **biais de sélection** peut expliquer en partie cette variabilité. Un faible taux de recrutement des formes limitées dans **les pays en voie de développement** pourrait être à l'origine d'une sous-estimation de leur fréquence et par extension celles des ACA. Ceci pourrait également expliquer les différences retrouvées au sein de la *même ethnologie* (les séries japonaises vs les autres séries asiatiques) ou même au sein du *même pays* (l'observation d'une augmentation du taux des ACA chez la population italienne) (209).

La relation des ACA aux atteintes pulmonaires est variable. Alors que leur présence a été considérée comme facteur protecteur vis-à-vis des PID dans certaines études (238) , l'HTAP par ses complications reste la principale manifestation à guetter chez ces patients, pouvant se révéler au début avec une DLCO diminuée même en absence d'anomalie à la TDM thoracique ou à aux EFR¹.L'association des ACA aux différentes manifestations du CREST syndrome a été rapportée dès leur découverte, incluant calcinose, l'atteinte œsophagienne (seconde seulement à l'HTAP), et télangiectasie(91) , tandis que leur présence au cours d'un Raynaud primitif a été considérée comme élément prédictif de l'évolution vers une ScSl.(239) (Tableau LX)

Les études réalisées par Patterson et al (91) et Mierau et al (226) ont pu mettre en évidence des associations négatives des ACA avec les atteintes systémiques, notamment les atteintes cardiaques, rénales et ostéoarticulaires.

En dehors de la sclérodémie systémique, Les ACA ont été retrouvés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (240), du LES (241), de la cirrhose biliaire primitive et exceptionnellement chez des sujets sains (92). Une possible association avec les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules a également été rapportée dans la littérature (242).

¹ Revoir chapitre : hypertension artérielle pulmonaire.

Tableau LX : Association ACA et manifestations cliniques au cours de la sclérodémie systémique

	Steen 2005 (224)		Patterson, et al., 2015 (91)		Mierau et al (226)		Jacobsen et al 1998 (207)		Hamaguchi, et al., 2008 (92)		Notre étude 2017	
	%	p	%	P	%	P	%	P	%	P	%	p
Forme cutanée diffuse	5	NS	5	<u>0.001</u>	3.9*	NS	14	<u>0.01</u>	5	<u>0.01</u>	0*	<u>0.04</u>
Sd de Raynaud	-	-	97	NS	97	NS	100	0.05	-	-	100	NS
Ulcères digitaux	61	0.001	46	0.05	17.7	<u>0.0001</u>	-	-	17	NS	50	NS
A. respiratoires	45	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	100	NS
↳ PID	6	NS	15	<u>0.001</u>	12.6	<u>0.0001</u>	11	<u>0.01</u>	7	<u>0.01</u>	0	0,05
↳ HTAP	19	0.01	17	0.01	18.4	NS	-	-	7	NS	0	NS
A. cardiaques	4	NS	-	-	27	<u>0.003</u>	5	NS	12	NS	0	NS
A. digestives	57	NS	63	0.01	63.8	NS	46	NS	57	NS	0	NS
Atteinte rénale	1	NS	0	-	7.4	NS	3	NS	0	NS	0	-
A. ostéo-articulaires	60	NS	36	<u>0.001</u>	42.3	NS	6	NS	23	NS	50	NS
Atteinte musculaire	1	NS	-	-			1	NS	7	NS	0	NS

A. : Atteintes ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; NS : non significatif ; Sd : syndrome ; les résultats en **gras** et soulignés indiquent, respectivement, les associations positives et négatives. *études incluant le syndrome de chevauchement comme troisième forme clinique

2.3 Ac Anti-ARN polymérase

Chez les patients atteints de sclérodémie systémique, il est possible de mettre en évidence **trois types d'anticorps antinucléolaires** dirigés contre les ARN polymérases (I, II et III), enzymes principales de la transcription de l'ADN en différents types d'ARN. L'étude des patients sclérodermiques positifs pour ces anticorps a permis d'identifier 4 groupes (243) (Figure 43).

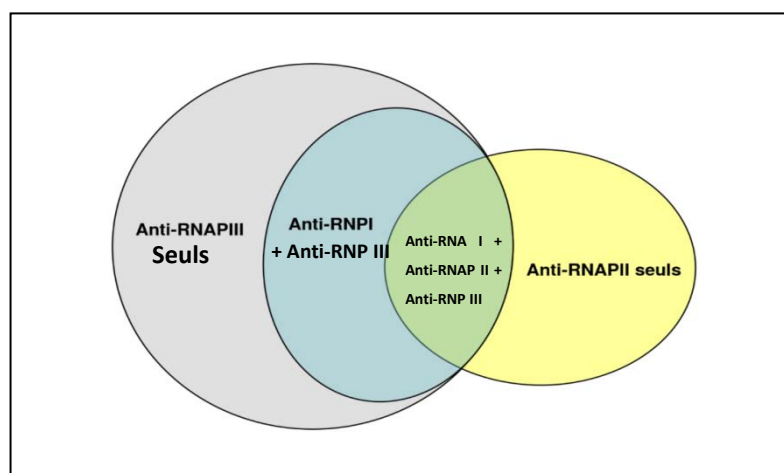


Figure 43 : Répartition des patients sclérodermiques RNAP-positifs selon la spécificité

Tandis que la production des *Anti-ARNP I* et des *anti-ARNP III* est assez spécifique de la sclérodémie systémique, les *anti-ARNP II seuls* sont fréquemment retrouvés au cours des syndromes de chevauchement et du LES. Leur caractère spécifique et leur présence dans les trois des quatre groupes (figure 43), font que seuls les anti-ARN III sont inclus comme critères de classification.

Les anti-ARNP III s'accompagnent d'un aspect moucheté fin, avec ou sans marquage nucléolaire¹ à l'immunofluorescence indirecte, ne permettant pas de le distinguer des autres AAN avec un aspect similaire (tableau LIV), imposant leur identification à l'immunoprécipitation, ou des Kit ELISA spécialisés.

La fréquence des anti-ARNP III varie entre 4 et 22 % (244). Leur taux est plus élevé dans les séries sud- et nord-américaine avec une fréquence de 16-20% (123,204,205), qu'en Europe et en Asie (90,92). Il n'existe actuellement pas de données concernant la prévalence des anti-ARN polymérase III en Afrique.

Les Anti-ARNP III sont identifiés comme marqueurs des formes diffuses de la sclérodémie systémique, avec une atteinte cutanée plus sévère que celle observée avec les ATA (224,245). L'étude réalisée par Cavazzana et al (2009) (245) a pu mettre en évidence une

¹ En fonction de la présence des anti-ARNP I

extension plus rapide de la sclérose cutanée **chez tous les patients** dans les 6 mois suivants l'apparition d'un syndrome de Raynaud, dépassant largement le taux observé chez les patients ATA-positifs qui était seulement de 34 %. La présence des anti-ARNP III est également un facteur prédictif majeur de la survenue de la crise rénale sclérodémique avec un odds-ratio de 8.90 (95% CI 2.68-29.6, $p = 0.001$) par rapport aux sérums négatifs (246).

Plusieurs publications concernant les relations entre le développement des atteintes néoplasiques et la sclérodémie systémique, ont pu isoler un regroupement (cluster) de ces atteintes chez les patients positifs pour les anti-ARNP III, non retrouvé chez le reste de patients. L'examen d'une cohorte britannique de 2177 patients a trouvé une prévalence des néoplasies de 14.2 % chez les patients positifs pour les anti-ARNP III, contre 6.3 % chez les patients ATA-positifs et 6.8 % ACA-positifs ($p < 0.0001$), faisant suspecter le rôle des Anti-ARNP III comme facteur de risque potentiel, d'autant plus que la majorité des patients inclus ayant développé un cancer dans les trois premières années de la sclérodémie systémique a été positive pour cet anticorps (247).

Malgré ces associations, le pronostic vital et fonctionnel associé aux Anti-ARNP III reste **meilleur que celui associé aux ATA**. D'une part les patients ARNP III-positifs développent rarement une fibrose interstitielle, qui demeure beaucoup plus difficile à prendre en charge que la crise rénale sclérodémique, d'autre part, l'atteinte cutanée d'installation rapide oriente précocement vers le diagnostic de la ScS, permettant une prise en charge rapide des atteintes rénales (224). Le reste des atteintes systémiques sont encore moins rapporté dans chez ces patients par rapports aux autres formes diffuses (91,224).

2.4 Les principaux profils immunocliniques de la sclérodémie systémique

En prenant en compte les caractéristiques cliniques des patients sclérodémiques, et sur la base des résultats des différentes séries internationales, il nous est possible d'identifier 3 sous-groupes principaux au sein de ces patients, associés à chacun des 3 majeurs anticorps (ATA, ACA, et ARNP III), dont l'étendue des atteintes cliniques est assez caractéristique (Figure44).

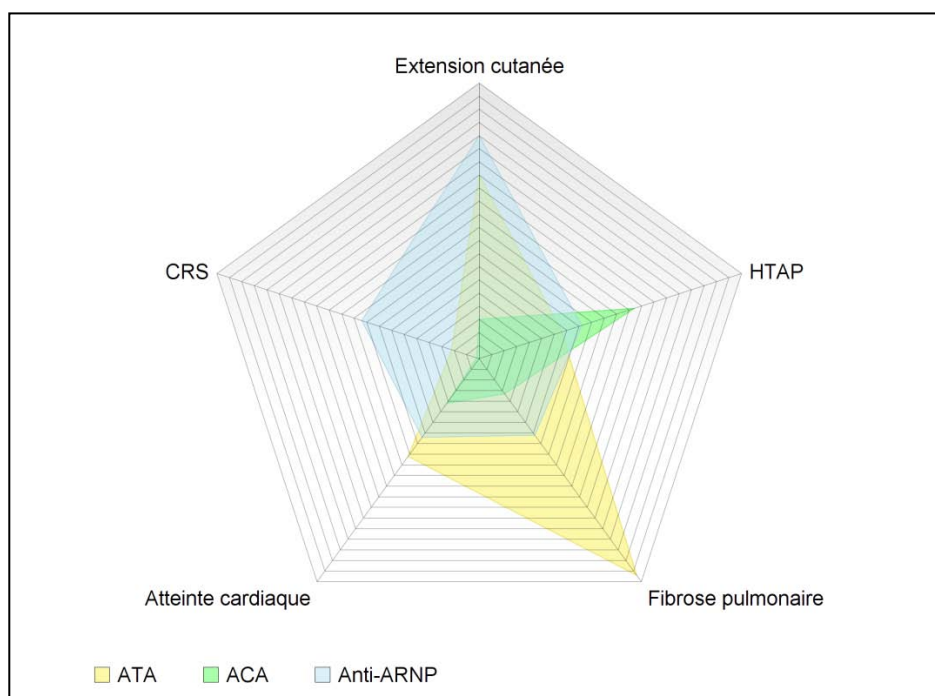


Figure 44 : Principaux profils immunocliniques de la sclérodémie systémique ; Les ATA (en jaune) : présentent essentiellement des formes diffuses, sont le groupe le plus associé au développement des PID et d'atteintes cardiaques ; **Les ACA (en vert) :** développent majoritairement une forme limitée, malgré le risque élevé d'une HTAP, ce groupe est caractérisé par le meilleur pronostic ; **Les anti-ARNP III (en bleu) :** se présentent surtout avec des formes diffuses avec une extension cutanée rapide, rarement une PID, ont le plus haut risque à développer une crise rénale sclérodémique (CRS).

2.5 Autres anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique :

Cette section regroupera le reste des AAN qui sont associés à la sclérodémie systémique en dehors des 3 majeurs anticorps cités précédemment, mais dont la faible fréquence et la non-disponibilité des kits de détection, les rend difficiles à étudier. Ils n'existent actuellement pas de données concernant leurs prévalences ou leurs profils cliniques en Afrique.

a. Les anticorps anti-Th/To

Les Anti Th/To sont les 4èmes anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique, ils sont dirigés contre deux endoribonucléases (RNase MRP and RNase P), enzymes catalysant l'ARN. Bien qu'ils soient hautement spécifiques à la sclérodémie systémique, ces anticorps peuvent être retrouvés lors d'autre maladie auto-immune, notamment le LES et syndrome de Sjogren. (248)

Comme le reste des anticorps antinucléolaires, Ils peuvent être suspectés devant la présence d'un aspect nucléolaire prédominant à l'immunofluorescence indirecte, confirmé à l'immunoprécipitation. La non-disponibilité à grande échelle de cette méthode ainsi que la faible prévalence de ces anticorps, font que peu de publications se sont intéressées à l'étude des anti-Th/To.

Dans la littérature, Les Ac anti-Th/To ne sont retrouvés que chez 2-5% des patients sclérodermiques. Ils semblent relativement moins fréquents dans les séries Européennes (1-2 %) (123,207) que dans les Japonaises (92) (3%), ou encore les séries Nord-Américaine (4-5% (123,224)), prédominant plus chez les sujets caucasiens et hispaniques que ceux de race noire (5% et 4% respectivement vs 1%) (225). Seule l'étude réalisée par Koenig et al (204) a pu mettre en évidence une prévalence atteignant 10 %, cependant ce résultat n'a pas été reproduit par ailleurs.

Les anti-Th/To sont associés à la **forme limitée de la sclérodémie**, qui est présente chez 75%-93% des patients sont positifs pour ces anticorps (92,224,225). Comparés aux ACA, les patients anti-Th/To-positifs développent moins d'atteintes cutanées, vasculaires et gastroentériques, en revanche, ces derniers peuvent avoir des atteintes systémiques se rapprochant de celles observées au cours des formes diffuses (249), notamment des **fibroses pulmonaires précoces et sévères, d'HTAP tardive, ou de crise rénale sclérodermie**, et sont par conséquent associés au pronostic le plus grave parmi les patients aux formes limitées. (249,250).

b. Les ant corps anti- anti-U3-RNP (anti-fibrillarine):

Les anticorps anti-U3-RNP sont des AAN retrouvés dans le sérum des patients sclérodermiques reconnaissant l'un des constituants du complexe ribonucléoprotéique U3, dit fibrillarine, situé exclusivement dans la région fibrillaire du noyau cellulaire (251). Ces anticorps sont responsables d'un aspect nucléolaire intense à l'IFI, et la confirmation est obtenue à l'Immunoblot ou IP. Malgré leur spécificité, ces anticorps peuvent être également retrouvés

(exceptionnellement) au cours d'autres pathologies notamment le LES, rhumatisme inflammatoire et carcinome hépatocellulaire. (252)

Les anticorps anti-fibrillarine sont présents dans 4-10 % des patients sclérodermiques (224), mutuellement exclusifs avec les ATA, les ACA et les ARNP III. Ils sont plus fréquents chez les patients africains américains que les sujets caucasiens ou asiatiques. Il n'existe pas d'association entre la présence de cet anticorps et la forme clinique retenue (224,250,253), cependant ces patients sont caractérisés par des atteintes systémiques sévères incluant une fibrose et une HTAP similaires à ceux observés avec les anti-Th/To, des atteintes gastroentériques sévères, ainsi que des atteintes musculaires et neuropathies périphériques qui sont assez caractéristique de cette population. (253)

c. Les anticorps anti-B23

B23 sont des protéines nucléaires intervenant dans la régulation de la prolifération cellulaire, elles sont surexprimées dans certaines cellules tumorales, et ont été identifiés comme un auto-antigène au cours de la ScS (254). Ulanet et al (2003) ont pu mettre en évidence les anticorps anti-B23 dans 11% des sérums des patients sclérodermiques, avec association significative à l'HTAP (255).

d. Les anticorps anti-U11/U12

Ce sont les derniers anticorps spécifiques à la ScS à être découverts par Fertig et al en 2009 (256) dans le sérum des patients sclérodermiques (surtout forme limitée), ils sont dirigés contre les complexes ribonucléoprotéiques U11/U12 entrant dans la constitution des spliceosomes. Ces anticorps retrouvés chez 3 % des patients, ont été principalement associés à un risque élevé de **fibroses pulmonaires** (sans HTAP) plus sévères en comparaison avec le reste des anticorps spécifiques à la ScS, et ont été proposé comme marqueur potentiel pour la sévérité de cette atteinte. (256)

3. AAN associés à la sclérodémie systémique

3.1 Ac Anti-PM-Scl

Les anticorps anti-PM-Scl sont les premiers anticorps antinucléolaires à être identifiés en 1977, initialement chez les patients porteurs d'un syndrome de **chevauchement sclérodémie systémique/polymyosite** (257). Ces anticorps reconnaissent certains composants protéiques d'exosome humain, dont deux protéines à poids moléculaire 75 et 100 kDa sont les plus fréquemment ciblées. Ils produisent un aspect nucléolaire homogène à l'immunofluorescence indirecte, et la confirmation est obtenue à l'aide d'immunodot ou immunoprécipitation.

Dans la littérature, les Ac anti-PM/Scl ont été mis en évidence chez 4-11% des patients sclérodermiques souvent en association avec les autres anticorps spécifiques, principalement les ACA (91). Ils sont présents dans un quart des cas de chevauchement ScS /polymyosite, cependant ils ne sont retrouvés que **chez 2% des patients** porteurs de sclérodémie seule (250) (Voir tableau LXI).

Tableau LXI : Fréquence des anticorps anti-PM/Scl selon les différentes séries

Séries, année	Pays - nombre de cas	Fréquence globale (%)	Forme diffuse (%)	Forme limitée (%)	OS	
Steen, 2005 (224)	USA - 1432	2.5	7	2	-	
Nandiwada et al (2016) (225)	Africain-Américain	USA - 228	0.9	0	1	-
	Caucasiens	USA - 555	2.9	3	3	-
	Hispaniques	USA - 196	2	2	1	-
Mierau et al (2011) (226)	Allemagne - 863	4.9	3.1*	1.2*	20.4*	
Muro et al (2015) (258)	Japon - 233	0.4	-	-	-	
Patterson, et al., 2015(91)	Australie - 505	12.4	-	-	-	
Notre étude	Maroc - 52	12.5	0*	0*	25*	

*études incluant le syndrome de chevauchement (OS) comme troisième forme clinique

Dans notre série les anticorps anti-PM/Scl ont été retrouvés dans 25 % des syndromes de chevauchement inclus, remarquablement absents dans les formes limitées et les formes diffuses, rejoignant la série de Patterson et al (91). Cette association *ne permet pas cependant de prédire la forme clinique* chez les patients positifs, vu que ces anticorps sont plus présents dans *les*

syndromes de chevauchement et connectivites indifférenciées que dans la sclérodémie systémique seule (258,259).

On a pu également mettre en évidence une association statistiquement significative entre les anti-PM/Scl et la présence **d'atteintes musculaires** (myalgie, enzymes musculaire élevées) survenant au cours d'une ScS (voir tableau LXII).

Ces patients développent **rarement** des atteintes systémiques sévères avec une bonne réponse à une faible à moyenne dose de corticoïdes. De ce fait ils sont associés à un **pronostic favorable** par rapport au reste d'anticorps. (91,260,261).

Tableau LXII : Association anticorps anti-PM/Scl et manifestations cliniques au cours de la ScS selon les séries

	Steen 2005 (224)		Mierau et al (2011) (226)		D'Aoust et al (2014) (260)		Notre étude 2017	
	%	P	%	P	%	P	%	P
Forme cutanée diffuse	22	NS	1.2	NS	33	NS	0	-
Sd de Raynaud	-	-	88	NS	-	-	100	NS
Ulcères digitaux	47	NS	21.4	NS	-	-	50	NS
A. respiratoires	58	NS	-	-	-	-	1	NS
↳ PID	27	0.01	38	NS	15	<u>0.07</u>	0	NS
↳ HTAP	3	NS	4.7	NS	8	NS	0	NS
A. cardiaques	6	NS	11.9	NS	5	NS	50	NS
A. digestives	39	NS	33.3	<u>0.0001</u>	33.3	NS	50	NS
Atteinte rénale	4	NS	7.4	NS	4	NS	0	-
A. ostéo-articulaires	75	NS	47.6	NS	58	0.01	100	NS
Atteinte musculaire	58	0.001	45.2	0.002	35	0.005	100	0.025

A. : Atteintes ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; NS : non significatif ; Sd : syndrome ; les résultats en **gras** et soulignés indiquent, respectivement, les associations positives et négatives.

3.2 Ac Anti-U1-RNP/

Les anticorps anti-U1RNP (ou anti-RNP) sont les anticorps principaux rencontrés au cours des connectivites mixtes, faisant partie des critères proposés par Alarcon-Segovia et al pour le

diagnostic de cette entité (262). Ces anticorps ciblent l'U1RNP, une ribonucléase qui intervient dans la formation d'ARN messager. Ils peuvent être suspectés devant un aspect moucheté pur à l'immunofluorescence indirecte et sont typiquement détectés à haut titre (218) à l'aide d'immunoblot ou d'immunoprécipitation.

Dans notre série, ces anticorps sont retrouvés dans 20 % des cas, beaucoup plus fréquente dans les syndromes de chevauchement (33,3%) que les deux autres formes, se rapprochant des séries suédoise (208) et chinoise (94) (voir tableau LXIII). Ils étaient légèrement plus fréquents dans les formes diffuses que limitées, rejoignant les données de la série d'EULAR et de Steen (90,224).

Tableau LXIII : Fréquence des anticorps anti-U1-RNP selon les différentes séries

Séries, année	Pays - nombre de cas	Fréquence globale (%)	Forme diffuse (%)	Forme limitée (%)	OS (%)
Meier, et al., 2012(90) ^Σ	158 pays - 7655	7.7	6.6	8.1	-
Steen, 2005 (224) ^Σ	USA - 1432	4.9	10	11	-
Koenig, et al 2006 (204)	Canada - 307	7.5	-	-	-
Hesselstrand, et al., 2003 (208)	Suède - 276	21.4	-	-	-
Jacobsen, et al 1998 (207)	Danemark - 230	6.5			-
Mierau, et al 2011 (226)	Allemagne - 863	4.8	1.4*	0*	28.7*
Wang, et al., 2013(94)	Chine - 419	18	20.2	16.7	-
Hamaguchi, et al., 2008(92)	Japon - 203	4.9	7.1	2.2	-
Tager, et al. (95)	Sud d'Afrique - 69	42	-	-	-
Notre étude	Maroc - 52	20	12.5*	11.1*	33.3*

^Σ : étude multicentrique ; *études incluant le syndrome de chevauchement (OS) comme 3ème forme clinique

La présence d'un **phénomène de Raynaud, des doigts bouffés, d'atteintes musculosquelettiques et œsophagiennes** a été associées aux anticorps anti-U1RNP quel que soit le diagnostic (224,263). Dans notre série, on a observé une tendance à développer ces atteintes chez les patients séropositifs pour les anti-RNP, avec des atteintes musculo-squelettiques et respiratoires rapportées chez 87.5 %, dont 66.7 % se sont présentés avec une PID, bien qu'aucune association significative n'ait été retrouvée (Voir tableau XIV).

Malgré ces associations, comme pour les anti-PM/Scl, **un meilleur pronostic** a été observé chez les patients, avec extension cutanée limitée, des atteintes rénales minimales et une meilleure réponse aux corticoïdes.

3.3 Anti Ku :

Ku est une protéine hétérodimérique intervenant dans la réplication et transcription d'ADN et détermination de structure des télomères, qui a été identifiée au début comme une cible antigénique dans plusieurs maladies auto-immunes dont la sclérodémie systémique (264). La place de la recherche des Ac anti-Ku au cours ScS est **toujours ambiguë**. Car malgré l'association de ces anticorps aux syndromes de chevauchement, 65-85% des patients positifs pour ces anticorps se présentent généralement avec des traits sclérodermiques (265-266). Ces anticorps sont responsables d'un aspect moucheté plus ou moins nucléolaire à l'immunofluorescence indirecte, détectés à l'ELISA, IB, ID ou IP (265).

Tableau LXIV : Association anti-U1-RNP et manifestations cliniques au cours de la sclérodémie systémique selon les études

	Steen 2005(224)		Mierau et al 2011 (226)		Jacobsen et al 1998 (207)		Hamaguchi et al 2008(92)		Notre étude 2017	
	%	p	%	P	%	P	%	P	%	p
Forme cutanée diffuse	20	NS	0	NS	0	NS	20	NS	25	-
Sd de Raynaud	-	-	100	NS	100	NS	-	-	87.5	NS
Ulcères digitaux	49	NS	26.8	NS	-	-	50	NS	12.5	NS
A. respiratoires	53	NS	-	-	-	-	-	-	87.5	NS
↳ PID	22	0.01	26.8	NS	33	NS	30	NS	66.7	NS
↳ HTAP	14	NS	21.9	NS	-	-	20	NS	12.5	NS
A. cardiaques	11	NS	17	NS	0	NS	10	NS	50	NS
A. digestives	39	NS	70	NS	33	NS	80	NS	87.5	NS
Atteinte rénale	7	NS	9.7	NS	7	NS	0	NS	0	-
A. ostéo-articulaires	94	0.001	68.3	0.009	47	NS	50	NS	87.5	NS
Atteinte musculaire	27	0.001			40	NS	0	NS	25	NS

A. : Atteintes ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; NS : non significatif ; Sd : syndrome ; les résultats en **gras** indiquent les associations positives.

Dans notre série, la prévalence des Ac anti-Ku était de 6.7 % des cas (n=1/15), une prévalence supérieure à celles rapportées dans les série de Rozman, Mierau et Patterson variant entre 1, 2–2.8%, faisant suspecter le rôle de variabilité génétique dans l'expression de ces anticorps (91,226,267)

Il existe peu de données concernant les corrélations entre les manifestations cliniques de la sclérodémie et les anticorps anti-Ku, vu le nombre limité des patients séropositifs même au sein de larges cohortes. L'étude réalisée par Rozman et al (266) a pu mettre en évidence une association positive avec les atteintes musculosquelettiques. Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits dans les études ultérieures (226).

3.4 Anti SSa / SSb :

Bien que les anticorps anti-SSA/SSB (anti-Ro/La) soient les anticorps cardinaux du syndrome de Gougerot-Sjögren, ils restent parmi les anticorps **les plus fréquents au cours de la sclérodémie systémique**, souvent **en coexistence** avec les anticorps spécifiques à cette dernière (268). Ces anticorps reconnaissant des polypeptides fixés sur les molécules d'ARN appelés YRNA niveau du cytoplasme et du noyau, responsable de l'aspect moucheté des anti-SSA/SSB à l'immunofluorescence indirecte.

Dans notre série, les anticorps anti-SSA/Ro¹ étaient présents dans 26.7 % des cas, se rapprochant des séries canadiennes (204,268) et allemandes (226). Les formes limitées représentaient la majorité des patients Anti-SSA-positifs avec 36.4% des cas. (Tableau LXV).

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

¹ Anticorps anti-Ro60 et anti-Ro52 confondus

évidence – dans les mêmes études– de la liaison entre des anti-SSA/Ro et la présence d'un syndrome de chevauchement. (226,268,269)

D'autre part, on remarqua **une absence des anticorps anti-SSB dans notre série**. Dans la littérature cet anticorps est rare et se trouve exceptionnellement (voire jamais) isolé au cours de la ScS. (207,208,226,270,271). Leur recherche perd encore d'intérêt avec l'absence de toute association clinique à ces anticorps. (272)

Tableau LXV : fréquence des anticorps anti-SSA/SSB selon les différentes séries

Séries, année	Pays – nombre de cas	Fréquence des anticorps anti-SSA (%)	Fréquence des anticorps anti-SSB (%)
Koenig et al 2006 (204)	Canada – 307	22	2.6
Hudson et al 2012 (268)*	Canada-963	20	–
Aye et al 2017 (271)	USA – 474	14	0.8
Jacobsen et al 1998 (207)	Danemark	0	0
Hesselstrand et al 2003 (208)	Suede-276	2.2	1.1
Mierau et al 2011 (226)	Allemagne – 863	21.7	1.9
Antonioli et al 2002 (269)	Italie – 193	10.4	–
Sánchez-Montalvá et al 2014 (273) *	Espagne-132	35.6	–
Tager et al 1999 (95)	Sud d'Afrique – 69	18	10
Notre étude	Maroc – 52	26,7	0

*anti-Ro52 seuls

3.5 Les anticorps anti-hUBF :

Les ac anti-hUBF (Human up Stream-binding factor), anciennement connu sous le nom des anti-NOR 90, ont été identifiés et associés à la ScS pour la première en 1987(274). Ces anticorps sont retrouvés essentiellement au cours des **formes limitées** de la sclérodermie systémique et ont été liés à des atteintes systémiques modérées, et donc à un **pronostic favorable**. En plus de la ScS, les ac anti-hUBF peuvent être mis en évidence au cours de la maladie de Raynaud, la polyarthrite rhumatoïde, le LES, et syndrome de Gougerot-Sjögren ainsi que certains néoplasies. (275)

3.6 Les anticorps anti anti-RuvBL1 et anti RuvBL2 :

Les anticorps anti-RuvBL1 et anti RuvBL2 sont **les derniers anticorps** à être associés à la sclérodémie systémique par Kaji et al (276) en 2014. Mis en évidence dans 1–2% des patients sclérodémiques, Ils produisent un aspect moucheté avec un titre élevé à l'IFI, associé dans la même étude à une atteinte cutanée diffuse, une myosite et syndrome de chevauchement par rapport aux sujets séronégatifs

4. Autres anticorps retrouvés au cours de la sclérodémie systémique

En plus de ceux cités précédemment, plusieurs anticorps ont été identifiés dans le sérum des patients sclérodémiques (Voir annexe5). Cette section s'intéresse aux anticorps qui sont moins extensivement recherchés au cours de la sclérodémie systémique pour leur non-spécificités, mais qui sont néanmoins importants à noter vu leur **signification clinique**.

4.1 Facteur rhumatoïde :

En dehors des anticorps associés à la ScS, le facteur rhumatoïde (FR) était l'anticorps le plus fréquent dans notre série, avec une prévalence de 20% (tous isotypes confondus). Cet anticorps a été rapporté dans 17 à 27% au cours de la sclérodémie systémique (176,277,278), classiquement chez les patients se présentant pour **des syndromes de chevauchement ScS/PR** où il peut être retrouvé dans 73 % des cas. Ces patients sont caractérisés par des *manifestations cliniques mixtes* entre les deux pathologies (polyarthrite érosive, fibrose pulmonaire, atteintes œsophagiennes, etc.) avec altération importante de qualité de vie (176). Cependant vu la prévalence des atteintes ostéoarticulaires (notamment des arthrites et des érosions) au cours de la sclérodémie systémique, aucune corrélation entre la présence du FR et le développement ultérieur d'un PR chez les patients sclérodémiques n'a été mise en évidence. (176)

4.2 Les anticorps à auto-antigènes nucléaire :

Les **anticorps anti-DNA natifs** et les **anti-Smith** (anti-Sm) ont été présents dans notre série dans 15 % et 13.5 % respectivement des patients ayant bénéficié de ces bilans. On a pu mettre en évidence une association statistiquement significative des anticorps anti-DNA natifs

avec des ulcères digitaux ($p=0.02$), avec *coexistence notable dans deux cas de ces anticorps et les ATA*. Les anti-DNA natifs et les anti-Sm sont classiquement rapportés au cours de la sclérodémie systémique que dans les rares syndromes de chevauchement ScS/LES (279,280). En dehors des syndromes de chevauchement, il existe peu d'informations sur la prévalence ou les associations cliniques de ces anticorps au cours de la ScS.

Bien que les **anticorps anti-histones** soient rapportés dans 16–20% des cas, aucun cas positif n'a été rapporté dans notre série. Ces anticorps, classiquement liés au lupus induit, ont été associé au cours de la sclérodémie systémique à aux fibroses pulmonaires, atteintes cardiaques et rénales et donc à un pronostic péjoratif. (208,281).

Les **anticorps anti-Jo-1** n'étaient présents dans notre série que dans un cas (2.6 %). Ces anticorps sont généralement absents en dehors d'un chevauchement PM/ScS, où ils sont associés à une atteinte musculaire et pulmonaire interstitielle (282,283)

4.3 Les anticorps à auto-antigènes cytoplasmique :

Les **ANCA** ont été mis en évidence dans deux¹ cas de notre série. Les ANCA sont rapportés dans la littérature dans 3–4% des patients sclérodermiques (284). Ces anticorps constituent un marqueur de **très mauvais pronostic** vu la tendance chez ces patients à développer des vascularites (glomérulonéphrite rapidement progressive, hémorragie alvéolaire, ulcères digitaux, etc.), des fibroses pulmonaires et atteintes digestives sévères. Cependant, aucune association significative avec la durée ou la classification de la sclérodémie systémique n'a été mise en évidence. (285,286)

Les **anticorps anti-mitochondries**, marqueurs principaux de cirrhose biliaire primitive (CBP), ont été rapportés au cours de la ScS avec une fréquence pouvant aller jusqu'à 25% (287). Ces anticorps ont été essentiellement retrouvés dans les formes limitées, avec un risque majoré d'atteinte hépatique associée. D'autre part, *la mise en évidence des ACA au cours de la CBP dans $\approx 18\%$* (288) suggère la possibilité d'un chevauchement entre les 2 maladies. Dans

¹Sur les cinq cas ayant bénéficié du bilan

notre série, les anticorps anti-mitochondrie ont été recherchés dans deux cas avec un seul résultat positif.

4.4 Auto-anticorps à antigènes cellulaires de surface :

Bien que non-spécifiques de la sclérodémie systémique, les anticorps anti-fibroblastes, anti-cellules endothéliales et anti-récepteur du PDGF semblent jouer un rôle important dans la pathogénèse de la sclérodémie systémique¹.

Dans l'étude réalisée par Chizzolini et al. En 2002(289), Les **anticorps anti-fibroblastes** ont été mis en évidence chez 58% des patients sclérodémiques, principalement dans les formes diffuses. Ces anticorps ont été associés dans des études ultérieures à la survenue de **fibrose pulmonaire avec forte mortalité**. (290)

Les **anticorps anti-cellules endothéliales** sont présents dans 25-86% des patients sclérodémiques (291). Dans la littérature ces anticorps ont été liés à **l'ischémie digitale sévère, l'HTAP** (292), **fibrose pulmonaire** (293), et **microangiopathie avancée à la capillaroscopie périunguëale** (294). Ces résultats doivent cependant être interprétés avec beaucoup de précaution, vu le nombre limité des patients inclus dans ces études (*risque faux-positif élevé*).

Le rôle et spécificité des **anti-récepteurs au PDGF**(anti-PDGFR) sont toujours remis en question. Baroni et al (295) ont rapportés la présence des anticorps anti-récepteurs PDGF chez 100% des patients sclérodémiques de leur série, avec une notable absence au cours du LES, PR ou de fibrose pulmonaire primitive. Leur capacité à stimuler in vitro l'expression de collagène et leur présence dans les **syndromes de greffon contre l'hôte** (296) partageant plusieurs caractéristiques avec la ScS² semble corroborer l'hypothèse d'un rôle pathogénique de ces anticorps. Néanmoins, ces résultats n'ont pas pu être reproduits dans les études ultérieures qui n'ont pas retrouvé d'activité agoniste des Ac anti-PDGFR (297) ou celles qui ont pu les mettre en évidence au cours d'autres connectivites notamment le LES (298)

¹ Voir chapitre « physiopathologie »

² La maladie de Greffon contre l'hôte est utilisée comme modèle expérimental de la sclérodémie systémique

4.5 Anticorps à auto-antigènes extracellulaire :

Les **anticorps anti-APL** ont été mis en évidence dans notre série dans 9.1 % (1/11) des cas. La prévalence des anticorps anti-cardiolipine et anti- β 2glycoprotéines est très variable entre les études, variant entre 9-57% des patients sclérodémie (299-302) Ces anticorps ont été associés à la survenue **d'HTAP, d'atteintes endothéliales** (ischémie digitale, phénomène de Raynaud sévère) et **d'avortement spontané**, faisant appel à un suivi rigoureux chez cette population (301-303).

Les **anti-MMP I et III** sont des anticorps associés à la sclérodémie systémique, qui sont dirigés contre les métalloprotéinases (les principaux enzymes intervenant dans la dégradation de la MEC), et qui sont responsables de leur inhibition et par conséquent d'accumulation du tissu fibrotique et d'atteintes des parois vasculaires, deux atteintes caractéristiques de la ScS(304).Naturellement, ces auto-anticorps ont été associés par la suite au développement de la forme diffuse, fibrose pulmonaire et des parois vasculaires.

Les **anticorps anti-fibrilline-I** ont été identifiés pour la première fois par l'équipe Tan et al en 1998 au cours de la ScS, chez 89 à 94% de leurs patients (selon les ethnies), exceptionnellement au cours d'une connectivité mixte (305). La fibrilline-1 est une glycoprotéine entrant dans la **composition des microfibrilles** de la MEC, qui est capable en outre d'agir sur **l'activité et la biodisponibilité** du TGF β , et dont la mutation des gènes codants est responsable de développement de **manifestations sclérodémiques-like** chez les modèles expérimentaux. Aucune association clinique n'a été mise en évidence pour ces auto-anticorps.

5. Sclérodémie systémiques AAN-négative :

La ScS AAN-négative représente un sous-groupe distinct de la sclérodémie systémique, elle est retenue chez un patient, si ce dernier satisfait assez de critères pour le classer sans **mise en évidence des anticorps anti-nucléaires**.

Dans notre série, les cas de sclérodémie systémique ANA-négatives constituaient 13.5 % des patients, chez qui elle a été **négativement liée à la présence de PID** ($p=0.027$) et **aux ulcères digitaux** avec faible association statistique ($p=0.08$).

Ces résultats se trouvent confirmés dans la littérature, avec présence d'une faible prévalence d'atteintes systémiques chez cette population, notamment **d'atteintes vasculaires** (ulcères digitaux, télangiectasie), de **PID et d'HTAP**¹ (bien qu'une diminution de la DLCO ait été fréquemment rapportée dans ce groupe), avec un score de Rodnan faible (92,226,306). Paradoxalement ces patients sont majoritairement *masculins* (malgré la prédominance féminine de la ScS) et développent *plus d'atteintes digestives* par rapport aux sujets séropositifs, renforçant les particularités cliniques de ce groupe (306), ce qui peut être expliqué en partie par la présence d'anticorps dans le sérum des patients sclérodermiques qui ne sont pas, pour le moment, détectables par les moyens disponibles.

Néanmoins, il est important de noter qu'une **IFI négative n'est pas synonyme de sclérodémie AAN-négative**, notamment quand il s'agit des anticorps anti-RNAP III ou des anticorps antinucléolaires (307), imposant leur recherche en cas de forte suspicion clinique.

6. Exclusivité des anticorps associés à la sclérodémie :

La coexistence des anticorps associés / non-spécifiques à la sclérodémie systémique a constitué un sujet de recherche de plusieurs études. L'association étroite qui existe entre les anticorps spécifiques à la sclérodémie systémique et leurs profils cliniques caractéristiques ainsi que l'absence de moyens de détection adéquats ont renforcé pendant longtemps l'idée d'une exclusivité mutuelle de ces auto-anticorps chez les patients sclérodermiques (*figure 45*), cependant avec l'avènement de nouveaux tests immunologiques (notamment la ligne immunoassay -LIA-), cette notion est actuellement remise en question.

¹ Après correction pour la présence des différentes spécificités

La coexistence des trois majeurs auto-anticorps est rarement rapportée dans la littérature. Les ATA et les ACA¹ ont été mis en évidence simultanément chez 0,4 - 0,6 % des cas (308,309). Ces patients se sont présentés avec des atteintes mixtes entre les deux profils immunocliniques, mais chez qui on nota une **prédominance de celles associées aux ATA** notamment l'extension cutanée diffuse et la PID (308). Autres cas de co-expression d'autoanticorps rapportés dans la littérature intéressaient les anti-ARNP III, les anti-Th/To, les anti-Ku et les anti-PM-Scl, cependant vu le nombre faible des cas, il n'existe pas d'informations sur leur caractéristiques cliniques de ces associations. (91,226).

En revanche, la co-expression des majeurs anticorps et des Ac non-spécifiques reste **assez commune**, particulièrement dans le cas les anti-SSA/Ro (qui sont associés dans 94% des cas), avec des prévalences pouvant atteindre 60 % pour les ACA et 39 % pour les ATA. (91).

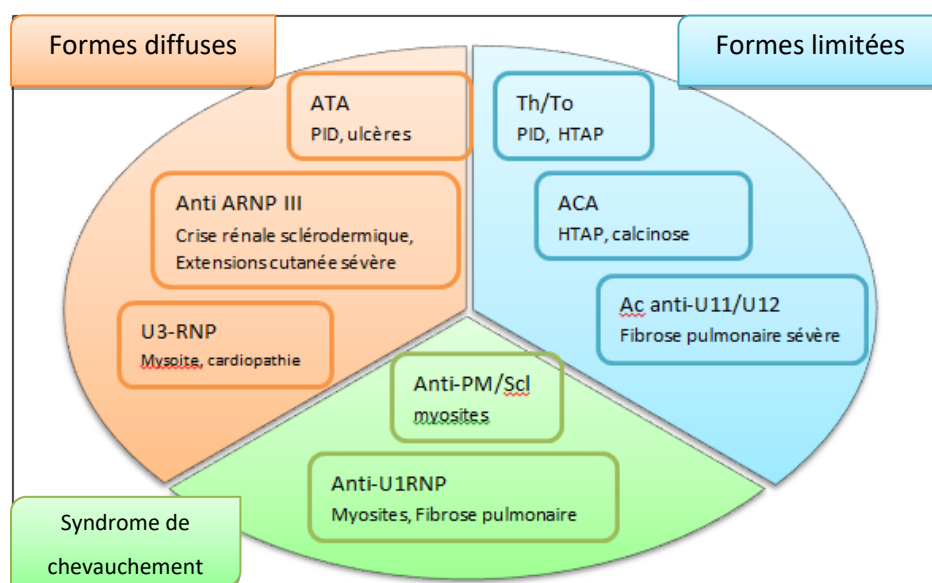


Figure 45 : Associations classiques entre les différents auto-anticorps et formes / manifestations cliniques

Dans notre série, les anticorps anti-SSA/Ro étaient les plus fréquemment associés, notamment avec les anti-U1RNP (4 cas), les ATA (3 cas) et les ACA et les anti-Ku (1 cas), Autres associations notables étaient la coexistence **ATA/anti-U1RNP** et **ATA/anti-DNA natifs** retrouvés

¹L'association la plus étudiée

typiquement au cours des syndromes de chevauchement. Vu le nombre limité des cas et la non-disponibilité de tous les bilans chez nos patients, aucune d'association clinique n'a été mise en évidence.

Prenant en compte les profils cliniques distincts ainsi que le pronostic lié à chaque anticorps, l'aco-expression pose 2 problèmes :

- La nécessité de **mises à jour, standardisations et multiplications** des tests immunologiques, mises en valeur par la rareté de ces cas et la dépendance de la spécificité et la prévalence ces auto-anticorps des techniques utilisées.
- **La classification de patients** (sous-groupe distinct ? deux formes intriquées ? (310)) et par extension de conduite à tenir. L'évaluation des titres des différents anticorps présents peut aider dans certains cas à trancher, cependant il n'existe actuellement pas de consensus là-dessus.

7. Pathogénicité des auto-anticorps au cours de la sclérodémie systémique

Comme cité précédemment, l'activation du système immunitaire constitue l'un des piliers importants de la pathogénèse de la sclérodémie systémique. La production des anticorps est un signe cardinal au cours de cette activation, leur corrélation (positivité et titre) avec les manifestations cliniques en font un marqueur essentiel dans le diagnostic de la maladie. Cependant leur rôle pathogénique est encore controversé, surtout quand il s'agit des AAN.

Pour qu'un auto-anticorps soit considéré comme pathogène, il doit remplir – au moins – quatre critères (311) :

- Il doit être présent avant le déclenchement de la maladie ;
- Il doit être présent chez la plupart (voire la totalité des patients) ;
- Il doit avoir accès à sa cible antigénique ;
- Et un transfert passif expérimental de cet anticorps doit être responsable du déclenchement de la maladie chez l'animal receveur ;

Comme leur nom indiquent, les cibles antigéniques des AAN sont **séquestrées à l'intérieur de la cellule** et donc inaccessible à leur action, et jusqu'alors ces auto-anticorps ne semblent remplir que le premier critère (311,312), quoique les ATA puissent en constituer l'exception. Les études menées par Hénault et al ont démontré que les ATA (dans leurs formes purifiées) sont capables d'agir sur les fibroblastes en adhérant à leur surface (290), et ultérieurement leur capacité d'activation de monocytes in vitro (313), deux des cellules jouant un rôle majeur dans la pathogenèse de la ScS.

Par contraste, certains auto-anticorps à antigènes non-nucléaires semblent occuper plus de place dans la pathogenèse de la maladie et Les rôles mis en évidence seront résumés dans le tableau LXVI. Il faut noter cependant que tous ces anticorps, à l'exception des Ac anti-PDGFR, sont suspectés d'être secondaires à une immunisation contre les composants cellulaires libérés après apoptose ou suite aux processus inflammatoires. (312)

Tableau LXVI : Pouvoir pathogène des auto-anticorps au cours de la ScS

Anticorps	Rôle pathogène attribué
Les Ac anti-PDGFR	Stimulation de la production des FRO et du collagène par activation prolongée des récepteurs de PDGF (295) Différenciation des fibroblastes en myofibroblastes
Les Ac anti-cellules endothéliales	Induction d'apoptose des cellules endothéliales en présence des cellules NK (in vitro (314) et in vivo (315))
Les Ac anti-fibroblastes	Activation des fibroblastes (289)
Les Ac anti-fibrillines	Activation des fibroblastes par facilitation de libération de TGFβ ¹ (305)
Les Ac anti-MMP	Action pro-fibrotique par inhibition de la dégradation de la matrice extracellulaire (304)

PDGFR = Platelet-derived growth factor receptors; MMP= matrix metalloproteinases

¹ En plus de leur rôle structural, les microfibrilles séquestrent le TGFβ¹ sa forme latente (voir chapitre physiopathologie)

L'étude de la pathogénicité de ces anticorps, non seulement, va nous permettre d'avoir une meilleure idée sur la pathogenèse de la ScS, mais également d'autres pathologies fibrotiques, notamment les cirrhoses, fibroses pulmonaires idiopathiques ou gloméruloscléroses, tout en offrant de nouvelles pistes thérapeutiques.

IX.Sclérodémie–Syndrome de chevauchement :

La sclérodémie –syndrome de chevauchement est défini par l'association d'une sclérodémie systémique et une autre connectivite qui peut coexister, précéder ou suivre le déclenchement de la sclérodémie systémique (316). Actuellement, Il n'existe pas de consensus quant à la place du syndrome de chevauchement dans la classification de sclérodémie systémique; bien que certains auteurs l'aient exclu de leurs études (81,317), d'autres n'étaient pas du même avis, le considérant parfois comme une «**troisième forme clinique**» de la sclérodémie systémique, autre que diffuse et limitée, prenant en considération son hétérogénéité clinique, son profil immunologique et son évolution qui restent distincts des deux autres sous–groupes.(318).

Dans notre étude, le syndrome de chevauchement représente 32.7 % de nos patients, ce qui se rapproche des séries de Caramaschi et al. en 2007(319) et d'Hudson, et al. en 2008(320). La fréquence de ce syndrome varie dans la littérature entre 10% et 38% (revu dans (316)). La fréquence de ces associations peut être expliquée en partie par une exposition à des facteurs environnementaux sélectifs avec prédisposition génétique commune, responsables de développement de certaines MAI et non pas d'autres. D'autres études à large échelle peuvent être nécessaires pour tester cette hypothèse.

Les connectivites les plus fréquemment associées dans notre série étaient le lupus érythémateux systémique (LES) et syndrome de Gougerot–Sjögren (SGS) (9 cas chacun), rejoignant la série de Bouissar et al. (2015) au CHU Ibn Roch où ces connectivites étaient les seules rapportées en association à la ScS (89). Le SGS était présent dans 52 % des cas de chevauchement, se rapprochant de la série de Balbir–Gurman et al(321).

La fréquence observée du LES (52 %) contrastait avec les données de la littérature rapportant les poly/dermatomyosites en première place par ordre de fréquence, tandis que le LES n'était présent que dans 0-26 % des cas (322-324). Cela peut être dû à l'élévation de la fréquence du LES dans notre contexte par rapport aux pays où ces études sont menées (325)

Sur le plan clinique, une sclérose cutanée limitée était plus fréquemment observée chez nos patients avec un syndrome de chevauchement qu'une sclérose diffuse, bien que la fréquence des atteintes systémiques (et particulièrement des atteintes musculo-squelettiques) fût plus proche de celle observée dans les formes diffuses, rejoignant les données de la littérature (318,324), et renforçant l'argument du syndrome de chevauchement comme troisième forme clinique.

Dans notre série, Les AAN étaient présents dans 88,2 % des cas. Ces patients se caractérisaient par **profil immunologique hétérogène**, avec la présence d'anticorps associés à d'autres connectivites (anticorps anti-Sm, FR, ANCA, etc.). Par ailleurs, plusieurs associations caractéristiques ont été mises en évidence, notamment des anti-U1RNP/Anti-DNA natifs et des ATA/Anti-DNA natifs (seuls 3 cas ont été rapportés dans la littérature (322)).

On nota également que les anticorps associés à la ScS étaient **moins fréquents** au cours des syndromes de chevauchement qu'au cours d'une sclérodémie isolée (voir tableau XXIII et figure 28), sauf pour les anti-PM-Scl et les anti-U1RNP, rejoignant les études de Pope et al (323) et de Pakozdi et al (324), rapportant les mêmes observations. *Le nombre limité des cas ne permet pas de faire la comparaison entre les différentes connectivites individuellement.*

X.Recommandations :

La réalisation du bilan immunologique est une étape primordiale dans la prise en charge de la sclérodémie systémique, du stade de 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, nécessitant une un dépistage et prise en charge précoce des différentes atteintes et leurs complications.

La présence d'un aspect centromérique à l'IFI est pathognomonique des anticorps anti-centromères, qui restent les anticorps au meilleur pronostic parmi les trois anticorps majeurs de la ScS. Ces patients présentent un taux faible d'atteinte systémiques, bien qu'on doive toujours guetter une hypertension artérielle pulmonaire, qui peut se révéler par une diminution isolée de la DLCO (stade asymptomatique).

Dans notre contexte, *en absence de moyens de détection*, la présence des **anti-ARN polymérase III** doit être évoquée devant l'association des éléments suivants :

- Extension précoce et rapide de la sclérose cutanée
- Un aspect moucheté avec ou sans marquage nucléolaire à l'immunofluorescence indirecte.
- Une capacité vitale proche de la normale à l'EFR / absence d'atteinte pulmonaire à la TDM thoracique à haute résolution, malgré une atteinte cutanée sévère

Dû à l'extension rapide de la sclérose cutanée, ces patients doivent bénéficier **très précocement** d'une kinésithérapie motrice *agressive* afin de conserver / améliorer leur mobilité. La moindre suspicion doit mettre en garde aussi bien contre les atteintes rénales, pressant pour un **traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion**, que contre les **néoplasies** associés à la sclérodémie¹ renforçant l'indication d'un bilan complet à la recherche de ces atteintes.

En cas de **co-expression d'anticorps majeurs**, la recherche des titres propres à chaque spécificité est recommandée afin de déterminer la nature d'anticorps prédominant, et permettant l'orientation vers une forme clinique et donc une conduite à tenir convenable.

¹ Voir chapitre « Sclérodémie systémique et cancer »

Les cas de négativation ou de variations des titres des AAN sont rarement rapportés dans la littérature, faisant que **l'utilité de mesures répétées** des titres reste à discuter, en attendant la disponibilité de moyens adéquats et accessibles permettant d'en assurer le suivi.

Il est important de rappeler qu'une **immunofluorescence négative ne signifie pas systématiquement absence d'auto-anticorps**, notamment les anticorps antinucléolaires. Ainsi il est recommandé, en présence de tableau clinique évocateur et une IFI négative, de demander la recherche les spécificités suspectées par des méthodes plus sensibles, notamment l'ELISA et l'immunoblot, afin de détecter ce spectre d'anticorps.

Finalement, la mise en évidence des AAN ou d'anticorps spécifiques à la sclérodémie systémique (ATA et ACA) constituent 2 sur 4 critères identifiés par l'EUSTAR comme nécessaires au **diagnostic très précoce de la sclérodémie systémique** (voir figure 46). Le dépistage de ces patients sclérodémiques à ce stade-là va nous permettre de fournir une meilleure prise en charge, vu que cette dernière est généralement retardée jusqu'à apparition de la sclérose cutanée ou des atteintes systémiques, dépassant le stade irréversible de la maladie.

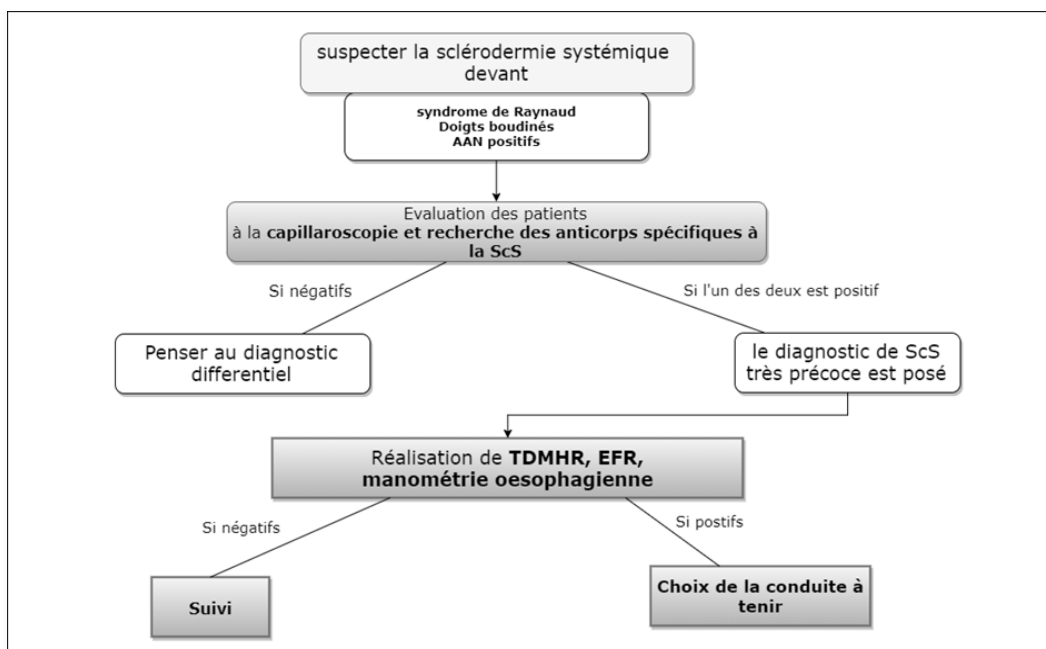


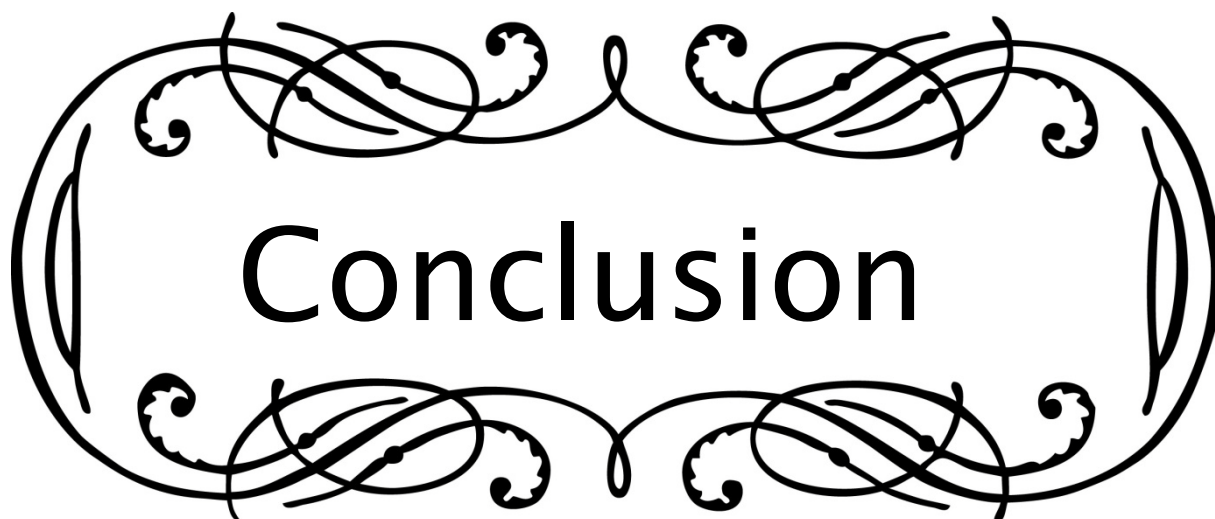
Figure 46 : Critères préliminaires du diagnostic très précoce de la ScS (326)

XI.Limites de l'étude :

Notre étude est une étude rétrospective, limitée par les biais de sélection et biais d'information (données de suivi incomplètes, bilans non disponibles, etc.), cependant vu la faible prévalence de la sclérodermie systémique, ce type d'étude reste **le plus adapté** dans notre cas.

Le nombre faible des patients représente également une limitation rencontrée durant le recueil des données pour la même raison, réduisant le nombre des facteurs étudiés (*risque de faux positifs*). On a pu y remédier, en partie, en adoptant les nouveaux critères de classification de la ScS qui nous a permis non seulement de **recueillir plus de patients** non inclus sous les anciens critères de 1980, mais également de mettre en évidence **des associations statistiquement significatives** au sein de notre échantillon.

Le bilan immunologique n'a pas pu inclure toutes les spécificités associées à la sclérodermie systémique chez la totalité de nos patients notamment des anticorps anti-ARN polymérase (indisponible en Afrique). En revanche, en étudiant les profils cliniques associés à chacun de ces anticorps, notre étude propose **des stratégies d'adaptations applicables** sur le plan pratique, ce en attendant la disponibilité de tels tests.



Conclusion

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune du tissu conjonctif, distinguée par ses manifestations cutanées polymorphes, mais dont le pronostic est lié à la nature des atteintes systémiques qui peuvent y être associées.

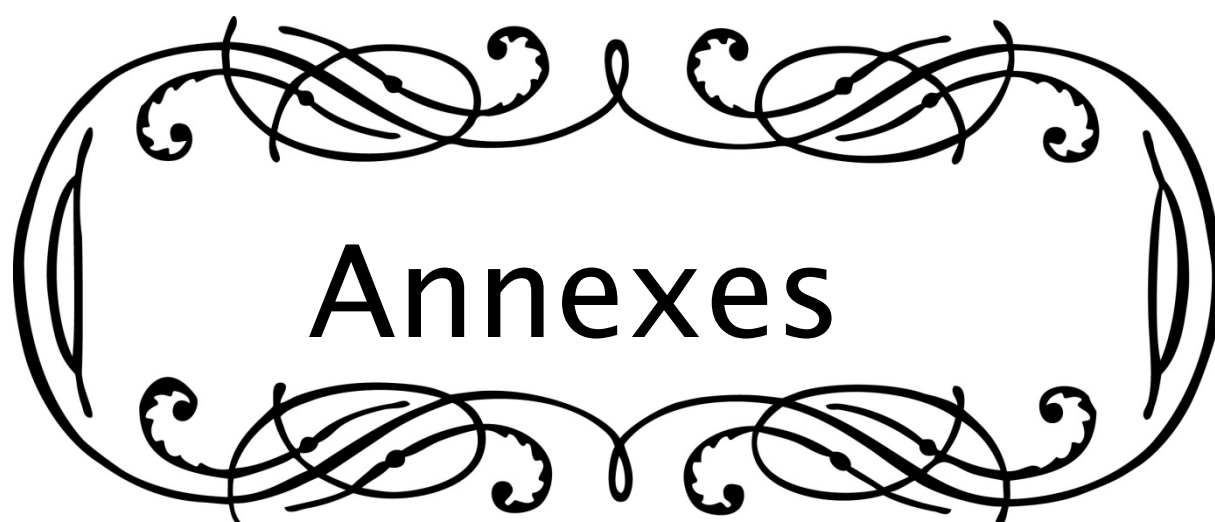
Sur le plan pratique, Le diagnostic de la ScS repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et immunologiques, aidé par les critères de classification de l'ACR.

Le bilan immunologique de la ScS inclut la recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte, dont l'aspect peut orienter vers la spécificité à rechercher notamment par l'ELISA, l'Immunodot ou l'immunoblot. Les principaux anticorps retrouvés au cours de la ScS incluent (mais non pas limités à) les anticorps anti-topoisomérase I, les anticorps anti-centromères et les anticorps anti-ARN polymérase, dont la prévalence dépend de la population étudiée mais également du test immunologique utilisé. Les Anti-U1-RNP et les anti-PM-Scl, si retrouvés, peuvent indiquer la présence d'un syndrome de chevauchement. Un large spectre d'anticorps peuvent coexister (notamment le facteur rhumatoïde ou les anti-DNA natifs) et doivent être recherchés en fonction de l'orientation clinique.

La principale caractéristique de ces anticorps est leur association étroite à des profils cliniques spécifiques, permettant de prédire les atteintes systémiques, guider l'attitude thérapeutique, et de mieux évaluer le pronostic, faisant du bilan immunologique une pierre angulaire dans la prise en charge de la sclérodermie systémique.

Les résultats de notre étude rejoignent celle de la littérature concernant la prédominance féminine, l'âge et la prévalence des manifestations cliniques. Cependant contrairement à ce qui a été rapporté, nous avons noté dans notre série une prédominance de la forme cutanée diffuse, accompagnant une fréquence élevée des anticorps anti-topoisomérase I, et une rareté des anticorps anti-centromères, chose qui a été rapportée dans les séries nationales. Nous avons pu relever quelques associations statistiquement significatives entre ces anticorps et certaines manifestations cliniques. Cependant, vu le nombre limité des cas, une **étude multicentrique** semble être une perspective imposante.

La sclérodémie systémique reste l'une des connectivites à **haute mortalité**, et malgré l'amélioration de son pronostic ces dernières années, il n'existe actuellement pas de traitement capable d'inverser –ou au moins de ralentir– son évolution naturelle. L'étude de sa physiopathologie constitue donc une priorité, surtout que le primum movens reste toujours à identifier et plusieurs de ses aspects à élucider, ce qui nous offre de vastes pistes à explorer dans l'avenir.

A decorative frame composed of black, swirling, vine-like lines that form an oval shape. Inside this frame, the word "Annexes" is written in a bold, black, sans-serif font, centered horizontally and vertically.

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

N° dossier	Année :	NE	AH	N° téléphone

I - Données sociodémographiques :

- Sexe : (1)H (2)F
- Age :
- Origine : (1) Urbain (2) périurbain (3) Rural
- Lieu de résidence : (1) Urbain (2) périurbain (3) Rural
- Niveau socioéconomique : (1) Haut (2) Moyen (3) Bas
- Profession :
- Nombre d'hospitalisation :

II- Données cliniques :

1- ATCD :

(Q1) Expositions : (1) (0) absentes

(Q2) ATCD Médicaux :

- 1) Cas similaires familiaux Non Oui
- 2) Dysthyroïdie Non Oui
- 3) Autres pathologies auto-immunes Non Oui
- 4) Cancer associé Non Oui

2- Durée d'évolution des manifestations cliniques :

3- Atteintes cutanées :

1) Sclérose cutanée : 0) Non

1) Oui 1) Distale :

2) Proximale :

Localisation :

- 2) Phénomène de Raynaud Localisation :
- 3) Calcification sous cutanée :
- 4) Télangiectasies :
- 5) Sclérodactylie :
- 6) Cicatrices déprimées d'un doigt
- 7) Perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale

4- Atteinte articulaire :

- 1) Arthralgies / Arthrites 2) Myalgies
- 3) Rétractions digitales 4) Syndrome du canal carpien
- 5) Autres
- 0) Absente

5- Atteintes viscérales

• Respiratoire :

- 1) Dyspnée d'effort : 5) Râles crépitants : (0) Absente :
- 2) Toux : 6) Wheezing :
- 3) Douleurs thoracique :
- 4) Hémoptysies :

• Cardiaque :

- (1) Syncopes / lipothymies : (4) rythme irrégulier : (0) Absente :
- (2) Syndrome coronarien aigu : (5) Eclat de B2 au :
- (3) Insuffisance cardiaque :

• Digestive :

- | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|--------------------|----------------------------|
| (1) Reflux œsogastrique | : <input type="checkbox"/> | (7) Météorisme | : <input type="checkbox"/> | (0) Absente | : <input type="checkbox"/> |
| (2) Epigastralgies | : <input type="checkbox"/> | (8) Atteinte anorectale ¹ | : <input type="checkbox"/> | | |
| (3) dysphagie | : <input type="checkbox"/> | (9) troubles du transit | : <input type="checkbox"/> | | |
| (4) Dénutrition | : <input type="checkbox"/> | | | | |
| (5) Hémorragies digestives | : <input type="checkbox"/> | | | | |
| (6) Syndrome occlusif | : <input type="checkbox"/> | | | | |

• Rénale :

- | | | | |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| (1) HTA | : <input type="checkbox"/> | (3) BU (hématurie) | : <input type="checkbox"/> |
| (2) BU (protéinurie) | : <input type="checkbox"/> | (0) Absentes | : <input type="checkbox"/> |

• Neurologique :

- | | | | | | |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|
| (1) Crise comitiales | : <input type="checkbox"/> | (3) Déficit central | : <input type="checkbox"/> | (0) Absente | : <input type="checkbox"/> |
| (2) Troubles psychiatriques | : <input type="checkbox"/> | (4) Autres | : | | |

Syndrome sec :

- (1)**Oculaire : **(2)**Buccal : **(0)** Absent :
 Autres atteintes viscérales :

III- Données Paracliniques : (//0 = non fait, 1= normale, 2= anormale)

Bilan demandé	Résultats
Biologie	
Numération formule sanguine	(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 : <input type="checkbox"/> Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
VS / CRP	VS = CRP =..... Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>

¹ Prolapsus rectal, incontinence fécale

Bilan d'hémostase	TP = TCA= Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Bilan hépatique	(1) cytolyse : <input type="checkbox"/> (2) autres : <input type="checkbox"/> Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Bilan rénal	Urée= Créatinine = PU24h=..... Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Bilan phosphocalcique	Calcémie=..... Phosphorémie=..... calciurie 24h =..... (albumine =.....) Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
CPK	CPK=..... Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Autres	
Imagerie	
Rx thorax	(1) Syndrome interstitiel : <input type="checkbox"/> (2) Microcalcifications : <input type="checkbox"/> (3) Epanchement pleural : <input type="checkbox"/> (4) Autres : <input type="checkbox"/> Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Radiographie des membres (Mains, pieds, autres)	(1) Calcifications sous cutanées : <input type="checkbox"/> (2) Acro-ostéolyses : <input type="checkbox"/> (3) déminéralisation : <input type="checkbox"/> (4) Autres <input type="checkbox"/> Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
TDM thoracique	(1) Pneumopathie interstitielle : <input type="checkbox"/> (2) Verre dépoli <input type="checkbox"/> (3) Rayon de miel <input type="checkbox"/> (4) bronchiectasies : <input type="checkbox"/> (5) Fibrose pulmonaire : <input type="checkbox"/> (6) Autres : <input type="checkbox"/> Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Echocardiographie :	Résultats : <ul style="list-style-type: none"> • HTAP : <input type="checkbox"/> (Gradient OD/VD =.....) • FE = Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Capillaroscopie	Résultats :

	(1) Mégacapillaires : <input type="checkbox"/> (2) Raréfactions des capillaires : <input type="checkbox"/> (3) Hémorragies : <input type="checkbox"/> Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Fibroscopie œsogastrique	(1) Œsophagite : <input type="checkbox"/> (3) compliquée : <input type="checkbox"/> (3) Télangiectasies (muqueuses) : <input type="checkbox"/> Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
BGSQ	Résultats : Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
EFR	
Résultat : DLCO CPT Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>	
Autres bilans	
ECG	Anormal : <input type="checkbox"/> Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>

IV - Bilan immunologique

Bilan demandé	Résultats
Anticorps antinucléaire	Titre : Aspect : Négatif : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Anticorps anti-centromères	Titre : Négatif : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Anticorps anti-topoisomérase I (anti-Scl70)	Titre : Négatif : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Anticorps anti-PM-Scl	Titre : Négatif : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Anticorps anti-RNP	Titre : Négatif : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Anti SSa / Anti SSb	Titre :/..... Négatif : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Anticorps anti-DNA natifs	Titre : Négatif : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Autres	

V - Forme clinique retenue :

1- Critères de classification :

Domaines	critères	Valeur
Sclérose cutanée des doigts s'étendant au-delà des MCP	(critère suffisant) <input type="checkbox"/>	9
Epaissement cutané des doigts	Doigts boudinés <input type="checkbox"/>	2
	Sclérodactylie <input type="checkbox"/>	4
Lésions pulpaire	Ulcère digital pulpaire <input type="checkbox"/>	2
	Cicatrices <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"/>	
Phénomènes de Raynaud	<input type="checkbox"/>	3
Auto-anticorps spécifique de la ScS	Anti-Centromères <input type="checkbox"/>	3
	Anti-DNA topoisomérase I <input type="checkbox"/>	
	Anti-RNA polymérase III <input type="checkbox"/>	
≥9 ScS	Score total	

2- Classification :

- Systémique sine scleroderma : **(1)**
- Systémique cutanée limitée **(2)**
- Systémique cutanée diffuse **(3)**

VI- Evolution :

1- Traitement reçu

	Nom de molécules	Dose	Notes
CTC			
IS			
IC			
Autres			

2- réponse au traitement :

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

3- Complications aiguës

Crise rénale sclérodémique : **(1)**

- HTA
- Hypercréatinémie
- Protéinurie $\geq 2+$ à la BU
- Hématurie $\geq 2+$ à la BU ou 10 globules rouges par champ
- Thrombopénie $< 100\ 000/\text{mm}^3$
- Hémolyse non liée à une autre cause

cardiaques : **(2)** pulmonaires : **(3)** digestives : **(4)**

Transfert en réanimation : **(5)**

Cause :

Décès : **(6)**

Cause :

Absentes **(0)**

Annexe 2 : Définitions des atteintes cliniques utilisées dans notre série :

1- FORMES CLINIQUES DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE:

Pour la définition des formes cliniques, nous avons adopté la classification proposée par Leroy 2001 qui repose sur l'extension de la sclérose cutanée :

a. ***Sclérodémie systémique limitée*** : regroupe les cas où la sclérose cutanée est absente (sclérodémie sine scleroderma), ou ne dépassant pas les articulations métacarpo-phalangiennes (la sclérodémie systémique cutanée limitée).

b. ***Sclérodémie cutanée diffuse*** : où la sclérose cutanée dépasse les articulations métacarpo-phalangiennes.

Il est important de noter que la sclérose cutanée de la face et du cou est une atteinte qui est fréquente dans les deux formes et, par conséquent, elle n'intervient pas dans la classification de la sclérodémie systémique. Le patient est donc classé porteur d'une forme limitée sauf mention explicite d'une atteinte cutanée proximale.

c. ***Syndrome de chevauchement*** :

Le diagnostic d'un syndrome de chevauchement a été posé lorsque le patient remplissait les critères nécessaires d'au moins 2 connectivites.

1- AUTRES DEFINITIONS :

a. ***Sclérose cutanée*** :

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

b. ***Syndrome de Raynaud*** :

Retenu sur les propos des patients ou objectivé par l'examineur avec la présence au moins de **deux** des trois phases de l'accès (pâleur, cyanose et hyperhémie), intéressant les doigts et souvent les orteils.

c. ***Pneumopathie interstitielle*** :

Définie comme la présence d'une fibrose pulmonaire identifiée sur une tomodensitométrie thoracique haute résolution 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.

d. Crise rénale sclérodémique :

La crise rénale sclérodémique est définie par la survenue d'emblée d'une HTA sévère d'emblée et/ou une insuffisance rénale rapidement progressive associée à une diminution de la diurèse sans autre cause que la sclérodémie systémique. Pour poser le diagnostic, on se basera sur les critères suivants tout en distinguant entre la forme hypertensive et la forme normotensive :

A- La crise rénale sclérodémique hypertensive est retenue, si absence d'identification d'autres causes, devant :

- La survenue d'une hypertension artérielle définie par
 - Une PAS \geq 140mmhg ou avec augmentation de PAS \geq 30mmhg.
 - Une PAD \geq 90mmhg ou avec une augmentation de PAD \geq 20 mm hg.

ET

- Au moins un des critères suivants
 - Une augmentation de la créatinine sanguine d'au moins 50% par rapport au niveau de base ou taux \geq 120% par rapport à la valeur supérieure de la valeur normale du laboratoire.
 - Protéinurie \geq 2+ à la BU
 - Hématurie \geq 2+ à la BU
 - Thrombopénie $<$ 100.000 elts/mm³
 - Hémolyse définie comme une anémie qui n'est pas due à une autre cause, avec soit la présence des schizocytes au frottis sanguin ou taux élevé de réticulocytes.

B- La crise rénale sclérodémique normotensive :

- Une augmentation de la créatinine sanguine d'au moins 50% par rapport au niveau de base ou taux \geq 120% par rapport à la valeur supérieure de la valeur normale du laboratoire.

ET

- Au moins un des critères suivants
 - Protéinurie \geq 2+ à la BU
 - Hématurie \geq 2+ à la BU
 - Thrombopénie $<$ 100.000 elts/mm³
 - Hémolyse définie comme une anémie qui n'est pas due à une autre cause, avec soit la présence des schizocytes au frottis sanguin ou taux élevé de réticulocytes.
 - Résultats d'une biopsie rénale compatible avec une crise rénale sclérodémique (présence de la microangiopathie)

e. Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Retenu selon Critères ACR de 2012 du syndrome de Gougerot-Sjögren, chez le patient consultant pour une sécheresse oculaire et / ou buccale et qui remplit au moins 2 des 3 critères suivant :

- Présence dans le sérum des anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB, OU association d'un titre d'AAN supérieur à 1/320 et facteur rhumatoïde positif.
- Biopsie des glandes salivaires accessoires objectivant une sialadénite lymphocytaire avec un focus score ≥ 1 focus/4 mm²¹
- Sécheresse oculaire avec Score de coloration ophtalmique après examen au vert de Lissamine et à la fluorescéine (ocular staining score) supérieur ≥ 3 . (En supposant que le patient ne prend pas actuellement de traitement de glaucome, et qu'il n'a pas subi une chirurgie de cornée ou de paupières les cinq dernières années.

Annexe 3 : Score de Rodnan modifié :

3	Sclérose adhérente au plan profond				
2	Sclérose intermédiaire				
1	Sclérose superficielle				
0	Absence de sclérose				

3	2	1	0	Thorax antérieur					
3	2	1	0	Bras					
3	2	1	0	Avant bras					
3	2	1	0	Mains					
3	2	1	0	Doigts					
3	2	1	0	Cuisse					
3	2	1	0	Jambe					
3	2	1	0	Pied					

					Visage	3	2	1	0
					Bras	3	2	1	0
					Abdomen	3	2	1	0
					Avant bras	3	2	1	0
					Mains	3	2	1	0
					Doigts	3	2	1	0
					Cuisse	3	2	1	0
					Jambe	3	2	1	0
					Pied	3	2	1	0

Score maximum (17 sites): 51

Le score de Rodnan est établi pour évaluer l'extension de l'atteinte cutanée au cours de la sclérodermie systémique. Ce score est évalué sur 17 régions, qu'il faut coter de 0 à 3, en fonction de la facilité à plisser la peau (0 : peau est normale ; 1 : peau légèrement épaissie ; 2 : peau est moyennement épaissie ; 3 : la peau est fort épaissie).

¹Ce qui correspond au minimum au stade 3 de la classification de Chisholm-Mason.

Annexe 4 : SCoPE Score2017 (Scleroderma mortality p EUSTAR)

Facteurs de risque	Score Simplifié
Age en année	
50-65	3
>65	6
Sexe masculin	1
Atteinte cutanée diffuse	1
Crise rénale sclérodémique	2
Dyspnée stade III ou IV de la NYHA	3
Ulcères digitaux	1
Raideur articulaire	1
Faiblesse musculaires	1
CRP élevée	4
Protéinurie	3
FEVG inférieur à 50%	2
PID	1
DLCO inférieur à 60 % de la valeur prédite	4
CPV inférieure à 70 % de la valeur prédite	2

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone ; CPV : capacité pulmonaire vitale

Le SCoPE score varie entre 0-32, et permet d'évaluer la survie à trois ans chez les patients sclérodermiques :

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

Annexe 5 : Auto-antigènes ciblés au cours de la sclérodémie systémique

Nucléaire	Cytoplasmique	Cellulaire	Extracellulaire
<ul style="list-style-type: none"> • Topoisomérase I • Protéines centromériques • RNA polymérase III • Th/To • Fibrillarine/U3 RNP • U11/U12RNP • U1RNP • Pm-Scl • SSA /Ro 52 et SSA/Ro60 • B23 • Ku • Nucléosome • histone • ARN helicase 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrie • Glycine/Tryptophane • ANCA 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroblastes • Cellules endothéliale • PDGF 	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur rhumatoïde et CCP • Cardiolipidine • Beta-2-glycoprotéine • Fibrilline 1 • MMP • Annexine • Interferon-inducible gene • IFI16 • Peroxiredoxin • Activateur tissulaire du plasminogène • CMV

Annexe web : <http://ssc-annexes.blogspot.com>

A decorative frame composed of black, swirling, vine-like lines that form an oval shape. Inside this frame, the word "Résumés" is written in a large, bold, black serif font, centered horizontally and vertically.

Résumés

Résumé

La sclérodermie systémique est une connectivite caractérisée par une accumulation de tissu fibrotique au niveau de la peau et des organes internes des phénomènes auto-immuns et vasculaires, 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 décrire le profil immunologique de la sclérodermie systémique chez une population adulte de la région de Marrakech, afin d'identifier les formes immunocliniques la ScS et de déterminer les caractéristiques cliniques et paracliniques des cas de ScS associée à des auto-anticorps. Il s'agit d'une étude transversale rétrospective s'étalant sur une période de 4 ans (janvier 2013 à décembre 2016) concernant 52 patients atteints de ScS (selon les critères d'ACR 2013 avec inclusion de syndrome de chevauchement) et/ou porteurs d'anticorps spécifiques à la ScS, colligés au niveau du CHU Mohammed VI et Hôpital Militaire Avicenne à Marrakech. L'étude du profil immunologique porta sur la recherche des anticorps antinucléaires par techniques d'immunofluorescence indirecte couplée à l'ELISA et/ou l'immunodot. Les résultats immunologiques ont été confrontés par la suite aux données cliniques recueillies moyennant un questionnaire détaillé. La moyenne d'âge des patients était de 42 +/-13 ans avec un sex-ratio F/H de 12. Les formes cutanées diffuses étaient plus fréquentes que les formes limitées (46.1 vs 21.2 %), tandis que 32.7 % des patients étaient porteurs de syndrome de chevauchement, où LES et syndrome de Gougerot-Sjögren étaient les plus fréquents (9 cas chacun). Les AAN étaient positifs dans 86,5 % des cas. L'IFI révéla 4 aspects principaux d'AAN : moucheté (55.6 %), homogène (47,2 %), nucléolaire (36,1 %) et centromérique (5,6 %). Les anticorps anti-topoisomérase I étaient présents dans 36,4 % des cas, suivis des anti-U1RNP (20 %), puis des anti-PM-Scl (12,5 %). Contrairement aux données de la littérature, les anticorps anti-centromères étaient rares dans notre série (9.5 %) malgré la fréquence des formes limitées. Nous n'avons pas mis en évidence de coexistence d'anticorps spécifiques à la ScS. En accord avec les données de la littérature, nous avons relevé une association statistiquement significative entre ces anticorps et les manifestations cliniques de la ScS notamment entre les ATA et la pneumopathie

interstitielle diffuse, et entre les anticorps anti-PM-Scl et l'atteinte musculaire. D'autre part, les patients AAN-négatifs avaient moins d'ulcères digitaux et d'atteinte pulmonaire ($p=0.08$ et $p=0.027$ respectivement). Des études complémentaires à échelle nationale seraient souhaitables afin de mieux caractériser la sclérodémie systémique sur ses différentes facettes.

Mots-clés : Sclérodémie systémique, auto-anticorps, profil immunoclinique, forme limitée, forme diffuse, syndrome de chevauchement, anti-centromères, anti-topoisomérase I, anti-PMScI

Abstract

Systemic sclerosis is a connective tissue disorder characterized by microvascular damages, autoimmune phenomena and excessive fibrosis in the skin and internal organs. The aim of this study was to describe the immunological and clinical profiles in an adult population in the region of Marrakech, in order to identify the immunoclinical subsets. 52 patients were enrolled at the immunology department in collaboration with the dermatology, internal medicine and rheumatology departments of Mohammed VI university hospital and the Military hospital of Marrakech. Through a cross sectional and retrospective study spread over 4 years (between January 2013 and December 2016). Patients included patients who met either the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis (scleroderma overlap syndromes included), and /or tested positive for systemic sclerosis' specific auto-antibodies. Sera from these patients were tested for antinuclear antibodies (ANA) using indirect immunofluorescence, and the ANA specificities were identified using ELISA and/or IMMUNODOT platforms. The mean age at diagnosis was 42 ± 13 years with a sex-ratio F/M of 12, and 46.1 % of our patients were classified as diffuse cutaneous clinical form versus 21.2 % with limited subset, and 32.7 % (17 cases) of them had a scleroderma overlapping mostly with systemic erythematous lupus and Sjogren's syndrome (9 cases each). Antinuclear antibodies (ANA) were positive in 86.5 % of the patients. Four major ANA-patterns were identified: speckled (55.6 %), homogenous (47.2 %), nucleolar (36.1 %) and centromere (5.6%). Among SSc-associated antibodies, Anti-topoisomerase antibodies were the most commonly found in our patients (36.4 %), followed by anti-U1RNP antibodies (20 %), and anti-PM-Scl (12.5 %). Anti-centromere antibodies were observed in only 9.5 % of the cases, contrasting with the high number of limited SSc form in our series. All these antibodies were mutually exclusive in our patients. In accordance with many studies, anti-topoisomerase and anti-PM-Scl antibodies were significantly associated to interstitial lung disease and muscle involvement respectively. On the other hand, ANA-negative patients were less likely to have digital ulcers and pulmonary involvement. Further national studies might be needed to well characterize scleroderma in Morocco.

Keywords: Scleroderma, auto-antibodies, immune-clinical profiles, limited subset, diffuse subset, overlap syndrome, anti-centromeres, anti-topoisomerase I, anti-PMScl

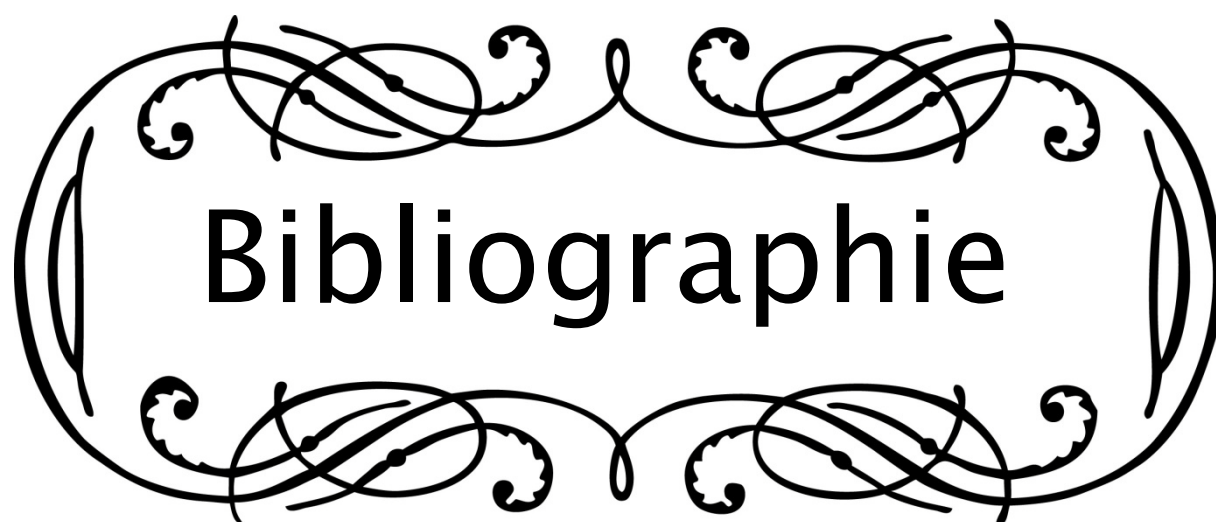
ملخص

التصلب الجلدي النظمي هو اضطراب للنسيج الضام يتميز بإصابة الأوعية الدموية الدقيقة ، ظواهر المناعة الذاتية والتليف المفرط في الجلد والأعضاء الداخلية. الهدف من هذه الدراسة هو وصف الخصائص المناعية والسرييرية لدى الساكنة البالغة في منطقة مراكش، من أجل تحديد المجموعات الفرعية المناعية-السرييرية ضمن هذه الفئة من السكان ، من خلال دراسة استعادية بمصلحة علم المناعة بالتعاون مع مصلحة الجلد، الطب الباطني وأمراض الروماتيزم بمستشفى محمد السادس والمستشفى العسكري مراكش و التي امتدت اربع سنوات (بين يناير2013 وديجنبر2016) ، شملت 52 مريضا استوفوا معايير الجامعة الأمريكية للروماتيزم الأمريكية لتصنيف التصلب الجلدي النظمي (مع تضمين متلازمة التراكب) أو كانت نتائج اختباراتهم موجبة بالنسبة للأجسام المضادة الخاصة بهذا المرض، و التي تم الكشف عنها بواسطة التآلق المناعي اللا مباشر و مقايسة الممتر المناعي المرتبط بالإنزيم.

خلال دراستنا ، كان متوسط العمر عند التشخيص 42 ± 13 سنة، شكلت فيها نسبة الاناث 12 ضعفا نسبة الذكور . توزعت الحالات بين التصلب الجلدي النظمي المحدود بنسبة % 21.2 و التصلب الجلدي النظمي المنتشر بنسبة % 46.1 ، في حين ظهرت 17 حالة من متلازمة التراكب حيث كانت الذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة شوغرن الأكثر شيوعا (9 حالات لكل منهما)

تم العثور على الأجسام المضادة للنواة لدى %86.5 من المرضى، حيث تم تحديد 4 أنماط رئيسية: مبقع (%55.6)، متجانس (%47.2)، نوبي (%36.1) و قسيمي مركزي (%5.6). كشفت التحليلات عن الأجسام المضادة لأنزيمات التماكب الفراغي بنسبة % 36.4 حيث كانت الأكثر شيوعا ، تليها الأجسام المضادة للبروتينات النووية الريبوزية (%20) و الاجسام المضادة المتعلقة بالتهابالعضلات- التصلب الجلدي (%12.5)، في حين لم تظهر الأجسام المضادة للقسيما مركزيا لا في %9.5 من الحالات، مخالفة لنسبة التصلب الجلدي النظمي المحدود. لم يتم الكشف عن أي تداخل بين المرضى الحاملين لهذه الأجسام المضادة مع بعضهم البعض. تماشيامع معطيات الدراسات السابقة ، ارتبطت الاجسام المضادة لأنزيمات التماكب الفراغي مع مرض الرنة الخلالي، في حين ارتبطت الاجسام المضادة المتعلقة بالتهابالعضلات- التصلب الجلدي بالإصابات العضلية . من ناحية أخرى، كان المرضى غير المتوفرين علنا لاجسامالمضادةللنواة أقل عرضة لتكون قروحوالأصابعو الاصابات الرئوية.

الكلمات الأساسية : التصلب الجلدي ، المجموعات الفرعية المناعية-السرييرية ، مضادات الأجسام، التصلب الجلدي المحدود، التصلب الجلدي النظمي المنتشر، متلازمة التراكب، الأجسام المضادة للبروتينات النووية الريبوزية، الأجسام المضادة للقسيم المركزي، الاجسام المضادة المتعلقة بالتهاب العضلات- التصلب الجلدي

A decorative frame composed of intricate black line art, featuring symmetrical scrollwork and floral motifs. The word "Bibliographie" is centered within this frame in a bold, black, sans-serif font.

Bibliographie

- 1. Magnant J, Diot E.**
Sclérodémie systémique: épidémiologie et facteurs environnementaux. La Presse Médicale. 2006 Dec; 35(12): p. 1894–1901.
- 2. Ranque B, Mouthon L.**
Geoepidemiology of systemic sclerosis. Autoimmunity reviews. 2010; 9(5): p. A311–A318.
- 3. Allanore Y.**
Physiopathologie de la sclérodémie systémique. médecine/sciences. 2016 Feb 2; 32(2): p. 183–191.
- 4. Haute Autorité de Santé.**
GUIDE –AFFECTION DE LONGUE DURÉE Sclérodémie systémique. [Online].; 2008 [cited 2017 septembre 22. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds_sclerodermie_web.pdf .
- 5. Admou B, Essaadouni L, Amal S, Arji N, Chabaa L EAR.**
Autoantibodies in systemic sclerosis: clinical interest and diagnosis approach. Ann Biol Clin (Paris). 2009.
- 6. 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. Arthritis & Rheumatism. 2013 Nov 1; 65(11): p. 2737–2747.
- 7. David M.**
A Case of Sclerodermia Mentioned by Hippocrates in His Aphorisms. Koroth Jérusalem. 1981; 8(1–2): p. 61–63.
- 8. Schullian DM.**
A Translation of Galen's Hygiene (De Sanitate Tuenda). Bulletin of the Medical Library Association. 1953 Apr; 41(2): p. 131–9.
- 9. Laborde HA, Young P.**
Historia de la esclerosis sistémica Historia y filosofía de la medicina. Gaceta Médica de México. 2012; 148: p. 201–8.
- 10. Watson R, Nollet A.**
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, MD FRS. Philosophical Transactions. 1753; 48: p. 579–587.
- 11. Rodnan GP, Benedek TG.**
An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Annals of internal medicine. 1962; 57(2_Part_1): p. 305–319.

- 12. Goetz RH, Berne MB.**
Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. In Clin Proc; 1945. p. 337–392.
- 13. Beck JS, Anderson JR, Gray KG, Rowell NR.**
Antinuclear and precipitating autoantibodies in progressive systemic sclerosis. The Lancet. 1963; 282(7319): p. 1188–1190.
- 14. Burnham TK, Fine G, Neblett TR.**
The immunofluorescent tumor imprint technique: II. The frequency of antinuclear factors in connective tissue diseases and dermatoses. Annals of internal medicine. 1966; 65(1): p. 9–19.
- 15. Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E.**
The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. The American journal of medicine. 1980; 69(4): p. 520–526.
- 16. JARZABEK-CHORZELSKA M, BLASZCZYK M, JABLONSKA S, et al**
Scl 70 antibody—a specific marker of systemic sclerosis. British Journal of Dermatology. 1986; 115(4): p. 393–401.
- 17. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma).**
Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis and rheumatism. 1980 May; 23(5): p. 581–90.
- 18. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al.**
Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. The Journal of rheumatology. 1988 Feb; 15(2): p. 202–5.
- 19. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C.**
Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. Arthritis and rheumatism. 1980 Jun; 23(6): p. 617–25.
- 20. Scussel Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich , et al.**
Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. Arthritis & Rheumatism. 2001 Mar 1; 44(3): p. 735–736.
- 21. LeRoy EC, Medsger TA.**
Criteria for the classification of early systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2001 Jul; 28(7): p. 1573–6.
- 22. Maricq HR, Valter I.**
A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. Clinical and experimental rheumatology. ; 22(3 Suppl 33): p. S5–13.

- 23. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ.**
A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2004 Nov; 10(11): p. CR615–21.
- 24. Matucci–Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM.**
Review: Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease. Arthritis & Rheumatism. 2013 Aug 1; 65(8): p. 1953–1962.
- 25. Fleischmajer R, Perlish JS, Shaw K, Pirozzi DJ.**
Skin Capillary Changes in Early Systemic Scleroderma: Electron Microscopy and in Vitro Autoradiography With Tritiated Thymidine. Archives of dermatology. 1976; 112(11): p. 1553–1557.
- 26. Fleischmajer R, Perlish JS.**
Capillary alterations in scleroderma. Journal of the American Academy of Dermatology. 1980 Feb; 2(2): p. 161–70.
- 27. Kahaleh B, Mulligan–Kehoe MJ.**
Mechanisms of Vascular Disease. In Kahaleh B, Mulligan–Kehoe MJ. Scleroderma. Boston, MA: Springer US; 2012. p. 227–246.
- 28. Lipton HL, Hauth TA, Summer WR, Hyman AL.**
Endothelin produces pulmonary vasoconstriction and systemic vasodilation. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985). 1989 Feb; 66(2): p. 1008–12.
- 29. Frommer KW, Muller–Ladner U.**
Expression and function of ETA and ETB receptors in SSC. Rheumatology. 2008 Oct 1; 47(Supplement 5): p. v27–v28.
- 30. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al.**
Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2003 Apr; 32(5): p. 285–295.
- 31. Greeno EW, Bach RR, Moldow CF.**
Apoptosis is associated with increased cell surface tissue factor procoagulant activity. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1996 Aug; 75(2): p. 281–9.
- 32. Bielecki M, Kowal K, Lapinska A, Chwiesko–Minarowska S, Chyczewski L, Kowal–Bielecka O.**
Peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis spontaneously secrete increased amounts of vascular endothelial growth factor (VEGF) already in the early stage of the disease. Advances in Medical Sciences. 2011 Dec; 56(2): p. 255–263.
- 33. DEL PAPA N, QUIRICI N, SCAVULLO C, GIANELLI U, CORTI L, VITALI C, et al.**
Antiendothelial Cell Antibodies Induce Apoptosis of Bone Marrow Endothelial Progenitors in Systemic Sclerosis. The Journal of Rheumatology. 2010 Oct 1; 37(10): p. 2053–2063.

- 34. Avouac J, Cagnard N, Distler JH, Schoindre Y, Ruiz B, Couraud PO, et al.**
Insights into the pathogenesis of systemic sclerosis based on the gene expression profile of progenitor-derived endothelial cells. Arthritis & Rheumatism. 2011 Nov; 63(11): p. 3552–3562.
- 35. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD.**
Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2002 Apr 1; 168(7): p. 3649–59.
- 36. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD.**
Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. Nature Clinical Practice Rheumatology. 2006 Dec; 2(12): p. 679–685.
- 37. Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino AM, Pignone A, Emmi L, et al.**
Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. The American journal of pathology. 1997 Dec; 151(6): p. 1751–8.
- 38. Ren Y, Savill J.**
Apoptosis: The importance of being eaten. Cell Death and Differentiation. 1998 Jul 10; 5(7): p. 563–568.
- 39. Carvalho D, Savage CO, Black CM, Pearson JD.**
IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. Induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. The Journal of clinical investigation. 1996 Jan 1; 97(1): p. 111–9.
- 40. Radić M, Martinović Kaliterna D, Radić J.**
Infectious disease as aetiological factor in the pathogenesis of systemic sclerosis. The Netherlands journal of medicine. 2010 Nov; 68(11): p. 348–53.
- 41. Zhou X, Tan FK, Milewicz DM, Guo X, Bona CA, Arnett FC.**
Autoantibodies to fibrillin-1 activate normal human fibroblasts in culture through the TGF-beta pathway to recapitulate the "scleroderma phenotype". Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2005 Oct 1; 175(7): p. 4555–60.
- 42. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, Komura K, Hasegawa M, Takehara K, et al.**
Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. Clinical and experimental immunology. 2004 Nov; 138(2): p. 357–63.
- 43. Servettaz A, Agard C, Tamby MC, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L.**
Physiopathologie de la sclérodémie systémique: état des lieux sur une affection aux multiples facettes. La Presse Médicale. 2006 Dec 1; 35(12): p. 1903–1915.
- 44. Varga J, Abraham D.**
Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. Journal of Clinical Investigation. 2007 Mar 1; 117(3): p. 557–567.

- 45. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B.**
Myofibroblast contraction activates latent TGF- β 1 from the extracellular matrix. The Journal of Cell Biology. 2007 Dec 17; 179(6): p. 1311–1323.
- 46. Pannu J, Trojanowska M.**
Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. Current opinion in rheumatology. 2004 Nov; 16(6): p. 739–45.
- 47. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF.**
Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease. New England Journal of Medicine. 2000 May 4; 342(18): p. 1350–1358.
- 48. Jelaska A, Korn JH.**
Role of apoptosis and transforming growth factor β 1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism. 2000 Oct 1; 43(10): p. 2230–2239.
- 49. Sakkas LI, Platsoucas CD.**
Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? Arthritis & Rheumatism. 2004 Jun; 50(6): p. 1721–1733.
- 50. Leask A, Abraham DJ.**
All in the CCN family: essential matricellular signaling modulators emerge from the bunker. Journal of cell science. 2006 Dec 1; 119(Pt 23): p. 4803–10.
- 51. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Smith E, Abraham D, Denton CP, et al.**
Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012 Jul; 71(7): p. 1235–1242.
- 52. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Tamaki K.**
Interleukin-13 stimulates the transcription of the human alpha2(I) collagen gene in human dermal fibroblasts. The Journal of biological chemistry. 2004 Oct 1; 279(40): p. 41783–91.
- 53. Gu L, Tseng S, Horner RM, Tam C, Loda M, Rollins BJ.**
Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. Nature. 2000 Mar 23; 404(6776): p. 407–411.
- 54. Distler JHW, Jünger A, Caretto D, Schulze-Horsel U, Kowal-Bielecka O, Gay RE, et al.**
Monocyte chemoattractant protein 1 released from glycosaminoglycans mediates its profibrotic effects in systemic sclerosis via the release of interleukin-4 from T cells. Arthritis & Rheumatism. 2006 Jan 1; 54(1): p. 214–225.
- 55. Pannu J, Trojanowska M.**
Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. Current Opinion in Rheumatology. 2004; 16(6).

- 56. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M.**
Increased Expression of TGF- β Receptors by Scleroderma Fibroblasts: Evidence for Contribution of Autocrine TGF- β Signaling to Scleroderma Phenotype. Journal of Investigative Dermatology. 1998 Jan; 110(1): p. 47–51.
- 57. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, Sato S, Ihn H, Fujimoto M, et al.**
Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders. The Journal of investigative dermatology. 1996 Apr; 106(4): p. 729–33.
- 58. Ihn H.**
Autocrine TGF- β signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. Journal of Dermatological Science. 2008 Feb; 49(2): p. 103–113.
- 59. Mori Y, Chen SJ, Varga J.**
Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. Arthritis & Rheumatism. 2003 Jul; 48(7): p. 1964–1978.
- 60. Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL.**
Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. Arthritis & Rheumatism. 2001 Jul; 44(7): p. 1667–1676.
- 61. Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, et al.**
Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. Arthritis and rheumatism. 2001 Nov; 44(11): p. 2653–64.
- 62. Peng Wj, Yan Jw, Wan Yn, Wang Bx, Tao Jh, Yang Gj, et al.**
Matrix Metalloproteinases: A Review of Their Structure and Role in Systemic Sclerosis. Journal of Clinical Immunology. 2012 Dec 6; 32(6): p. 1409–1414.
- 63. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD.**
Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. Arthritis & Rheumatism. 2001 Jun; 44(6): p. 1359–1362.
- 64. Luo Y, Wang Y, Wang Q, Xiao R, Lu Q.**
Systemic sclerosis: Genetics and epigenetics. Journal of Autoimmunity. 2013 Mar; 41: p. 161–167.
- 65. Ramos PS, Silver RM, Feghali-Bostwick CA.**
Genetics of systemic sclerosis: recent advances. Current opinion in rheumatology. 2015 Nov; 27(6): p. 521–9.
- 66. Makol A, Reilly MJ, Rosenman KD.**
Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985–2006)–a report from the state of michigan surveillance system for silicosis. American Journal of Industrial Medicine. 2011 Apr; 54(4): p. 255–262.

67. Parks CG, Conrad K, Cooper GS.
Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. Environmental health perspectives. 1999 Oct; 107 Suppl 5(Suppl 5): p. 793–802.
68. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al.
Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. The Journal of rheumatology. 2007 Jan 1; 34(1): p. 97–103.
69. 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. Nature Medicine. 2000 Oct 1; 6(10): p. 1183–1186.
70. Zakrzewska K, Corcioli F, Carlsen KM, Giuggioli D, Fanci R, Rinieri A, et al.
Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients. Intervirology. 2009; 52(5): p. 279–82.
71. Adams Waldorf KM, Nelson JL.
Autoimmune Disease During Pregnancy and the Microchimerism Legacy of Pregnancy. Immunological Investigations. 2008 Jan 7; 37(5–6): p. 631–644.
72. Zhang Y, McCormick LL, Desai SR, Wu C, Gilliam AC.
Murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma: cutaneous cytokines, chemokines, and immune cell activation. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2002 Mar 15; 168(6): p. 3088–98.
73. Kayem G, Batteux F.
Immunologie de la grossesse. La Presse Médicale. 2008 Nov; 37(11): p. 1612–1619.
74. Medsger TA, Masi AT.
Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). Annals of Internal Medicine. 1971; 74(5): p. 714–721.
75. 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 & Rheumatology. 2003; 48(8): p. 2246–2255.
76. FURST DE, FERNANDES AW, IORGA SR, GRETH W, BANCROFT T.
Epidemiology of Systemic Sclerosis in a Large US Managed Care Population. The Journal of Rheumatology. 2012 Apr 1; 39(4): p. 784–786.
77. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE.
Scleroderma prevalence: Demographic variations in a population-based sample. Arthritis Care & Research. 2009; 61(3): p. 400–404.
78. 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: Journal of Clinical Rheumatology. 2011; 17(2): p. 59–63.

- 79. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID.**
A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. Rheumatology. 2004; 43(5): p. 596–602.
- 80. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L.**
Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. Rheumatology. 2004; 43(9): p. 1129–1137.
- 81. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Molberg Ø, Garen T, Gran JT.**
Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. Rheumatology. 2012; 51(9): p. 1600–1605.
- 82. Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TT, Esterman A, Hakendorf P, Smith MD, et al.**
Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. Internal medicine journal. 2006; 36(8): p. 489–497.
- 83. Tamaki T, Mori S, Takehara K.**
Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. Archives of dermatological research. 1991; 283(6): p. 366–371.
- 84. Yacoub YI, Amine B, Bensabbah R, Hajjaj-Hassouni N.**
Assessment of fatigue and its relationships with disease-related parameters in patients with systemic sclerosis. Clinical rheumatology. 2012; 31(4): p. 655–660.
- 85. 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. La Revue de Médecine Interne. 2003 Dec; 24(24): p. 428s–429s.
- 86. Khan D, Ansar Ahmed S.**
The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. Frontiers in Immunology. 2016 Jan 6; 6: p. 635.
- 87. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM.**
Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. Arthritis Care & Research. 2010 Feb; 62(2): p. 213–218.
- 88. Lamzef L, Zoubida T, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M.**
La sclérodémie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. La Revue de Médecine Interne. 2012 Nov; 33: p. S149–S150.
- 89. Bouissar W, Alaoui FZ, Moudatir M, Echchilali K, El Kabli H.**
L'atteinte cutanéomuqueuse de la sclérodémie : étude de 142 cas. La Revue de Médecine Interne. 2015 Jun 1; 36: p. A91.
- 90. 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. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012 Aug; 71(8): p. 1355–1360.

91. **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. Arthritis and Rheumatology. 2015; 67(12).
92. **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. The British journal of dermatology. 2008 Mar; 158(3): p. 487–95.
93. **Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W.**
Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. Modern Rheumatology. 2016 Jul 3; 26(4): p. 588–593.
94. **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. Clinical rheumatology. 2013 May; 32(5): p. 617–21.
95. **Tager RE, Tikly M.**
Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. Rheumatology (Oxford, England). 1999 May; 38(5): p. 397–400.
96. **Ikhelk R, Amal S.**
Sclérodémie systémique : à propos de 28 cas, services de Dermatologie et de Médecine Interne –CHU Mohamed VI–. Faculte de Medecine et de Pharmacie de Marrakech; 2011.
97. **Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, et al.**
Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: A Multicenter Study of 1417 Subjects. The Journal of Rheumatology. 2014 Nov 1; 41(11): p. 2179–2185.
98. **Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr. TA.**
Systemic sclerosis sine scleroderma: Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis & Rheumatism. 2000 Feb; 43(2): p. 444.
99. **Raynaud's Syndrome by Tcal at en.wikipedia** [CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)
100. **Sunderkotter C, Riemekasten G.**
Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. Rheumatology. 2006 Oct 1; 45(Supplement 3): p. 234–235.
101. **Hachulla É.**
Sclérodémie systémique. EMC – Traité de médecine AKOS. 2009 Jan; 4(2): p. 1–6.
102. **Lamzef L, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M.**
La sclérodémie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. La Revue de Médecine Interne. 2012 Jun; 33: p. S149–S150.

- 103. Artaguine H, Hocar O, Akhadari N, Essaadouni L, Amal S.**
CO 40 : Les sclérodémies systémiques à travers une série de 73 cas. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2016 Apr 1; 143(4): p. S34.
- 104. Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M.**
Very early diagnosis of systemic sclerosis. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2012; 122 Suppl 1: p. 18-23.
- 105. Sato LT, Kayser C, Andrade LEC.**
Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. Acta reumatologica portuguesa. 2009; 34(2A): p. 219-27.
- 106. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S.**
Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2000 Jan; 27(1): p. 155-60.
- 107. Planchon B, Pistorius MA.**
[Capillaroscopy and vascular acrosyndromes]. Journal des maladies vasculaires. 1999 Dec; 24(5): p. 357-62.
- 108. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J.**
Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. Nature reviews. Rheumatology. 2011 Oct 25; 8(1): p. 42-54.
- 109. Dutta D, Das RN, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S.**
Idiopathic hypoparathyroidism and systemic sclerosis: An association likely missed. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2012 Dec; 16(Suppl 2): p. S396-8.
- 110. Jagadish R, Mehta DS, Jagadish P.**
Oral and periodontal manifestations associated with systemic sclerosis: A case series and review. Journal of Indian Society of Periodontology. 2012 Apr; 16(2): p. 271.
- 111. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al.**
Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. The Journal of rheumatology. 2007 Dec; 34(12): p. 2423-30.
- 112. 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. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012 May; 71(5): p. 718-721.
- 113. Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J.**
Macrovascular disease and systemic sclerosis. Annals of the rheumatic diseases. 2000 Jan 1; 59(1): p. 39-43.
- 114. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I.**
Calcinosis in Rheumatic Diseases. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2005 Jun; 34(6): p. 805-812.

- 115. Nitsche A.**
Raynaud, Digital Ulcers and Calcinosis in Scleroderma. Reumatología Clínica (English Edition). 2012 Sep 1; 8(5): p. 270–277.
- 116. Calcinosis cutis © DermNet New Zealand**
(https://www.dermnetnz.org/assets/Uploads/systemic/_resampled/FitWzYzOSw00DBd/calcinosis1.jpg) licencié sous CC BY–NC–SA 3.0
- 117. Bouissar W, Alaoui FZ, Echchilali K, Moudatir M, El Kabli H.**
La calcinose sous-cutanée au cours de la sclérodémie systémique : 6 nouveaux cas. La Revue de Médecine Interne. 2015 Dec; 36: p. A173.
- 118. Walker JG, Stirling J, Beroukas D, Dharmapatni K, Haynes DR, Smith MD, et al.**
Histopathological and ultrastructural features of dermal telangiectasias in systemic sclerosis. Pathology. 2005 Jun; 37(3): p. 220–5.
- 119. Duchini A, Sessoms S.**
Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. The American Journal of Gastroenterology. 1998 Sep; 93(9): p. 1453–1456.
- 120. Hetzer S, Buhren BA, Schrupf H, Bölke E, Meller S, Kammers K, et al.**
Retrospective analysis of the frequency of centrofacial telangiectasia in systemic sclerosis patients treated with bosentan or ilomedin. European journal of medical research. 2014 Jan 10; 19(1): p. 2.
- 121. SHAH AA, WIGLEY FM, HUMMERS LK.**
Telangiectases in Scleroderma: A Potential Clinical Marker of Pulmonary Arterial Hypertension. The Journal of Rheumatology. 2010 Jan 1; 37(1): p. 98–104.
- 122. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al.**
European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. Annals of the rheumatic diseases. 2001 Jun; 60(6): p. 585–91.
- 123. 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. The Journal of rheumatology. 2007 Jan; 34(1): p. 104–9.
- 124. Tamaki T, Mori S, Takehara K.**
Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. Archives of dermatological research. 1991; 283(6): p. 366–71.
- 125. Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis–Siméon F, Hachulla E, Hatron PY, et al.**
Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR–Sclérodémie). The Journal of rheumatology. 2009 Jul 1; 36(7): p. 1470–6.

126. 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. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2001 Apr; 30(5): p. 332–346.
127. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia 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 & Rheumatism. 2006 Jul; 54(7): p. 2243–2249.
128. Kobak S, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y.
The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. International Journal of Rheumatic Diseases. 2013 Feb; 16(1): p. 88–92.
129. Forbes A, Marie I.
Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. Rheumatology. 2009 Jun 1; 48(Supplement 3): p. iii36–iii39.
130. Tian XP, Zhang X.
Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. World journal of gastroenterology. 2013 Nov 7; 19(41): p. 7062–8.
131. Singh A, Khan AA, Krall R, Mirza ZK.
16Y/O Female with "Watermelon Stomach"? Case reports in medicine. 2015 Jul 21; 2015: p. 725341.
132. MARIE I.
Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique. La Presse médicale. 2006; 35(12): p. 1952–1965.
133. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W.
Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. Rheumatology International. 2012 Jan 14; 32(1): p. 165–168.
134. Marie I, Antonietti M, Houivet E, Hachulla E, Maunoury V, Bienvenu B, et al.
Gastrointestinal mucosal abnormalities using videocapsule endoscopy in systemic sclerosis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2014 Jul; 40(2): p. 189–199.
135. Aubert A, Lazareth I, Vayssairat M, Fiessinger JN, Petite JP.
[Esophagitis in progressive systemic scleroderma. Prevalence and risk factors in forty-six patients]. Gastroenterologie clinique et biologique. 1991; 15(12): p. 945–9.
136. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B.
Esophageal involvement in scleroderma: clinical, endoscopic, and manometric features. ISRN rheumatology. 2011; 2011: p. 325826.
137. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, et al.
Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism. 2005 Sep 1; 52(9): p. 2882–2888.

- 138. Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D.**
Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Revue des maladies respiratoires. 2007; 24(8): p. 1035–1046.
- 139. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 1994 Jun 20; 149(6): p. 1583–90.
- 140. Steen VD, Medsger TA.**
Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007 Feb 2; 66(7): p. 940–944.
- 141. Morelli S, Barbieri C, Sgreccia A, Ferrante L, Pittoni V, Conti F, et al.**
Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 1997 Jan; 24(1): p. 81–5.
- 142. Frikha F, Bahloul Z.**
[Renal disease in a patient with systemic sclerosis]. The Pan African medical journal. 2015; 21: p. 257.
- 143. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al.**
Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002 Jun 15; 165(12): p. 1581–1586.
- 144. 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). La Revue de Médecine Interne. 2004 May; 25(5): p. 340–347.
- 145. Hachulla E.**
Hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodémie systémique. Journal des Maladies Vasculaires. 2013 Mar; 38(2): p. 71–72.
- 146. Rich SE.**
Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>. 1998.
- 147. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al.**
Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology. 2004 Jan 6; 43(4): p. 461–466.
- 148. Cherif Y, Ben Salah R, Frikha F, Jallouli M, Dammak C, Garbaa S, et al.**
Défaillances viscérales au cours de la sclérodémie systémique. La Revue de Médecine Interne. 2014 Dec; 35: p. A103.

149. 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. Annals of the rheumatic diseases. 2012 Aug 1; 71(8): p. 1355–60.
150. Lamrani F, Najah S, Alaoui FZ, Alaoui FZ, Drabo A, Bouissar W, et al.
Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique. Étude de 80 cas. La Revue de Médecine Interne. 2010 Dec; 31: p. S427.
151. Hachulla E, Launay D, de Groote P, Moranne O, Tillie-Leblond I, Seguy D, et al.
Les défaillances viscérales graves de la sclérodémie systémique. Réanimation. 2005 Nov 1; 14(7): p. 576–586.
152. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M.
Heart involvement and systemic sclerosis. Lupus. 2005 Sep 2; 14(9): p. 702–707.
153. Lambova S.
Cardiac manifestations in systemic sclerosis. World journal of cardiology. 2014 Sep 26; 6(9): p. 993–1005.
154. Candell-Riera J, Armadans-Gil L, Simeón CP, Castell-Conesa J, Fonollosa-Pla V, García-del-Castillo H, et al.
Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. Arthritis and rheumatism. 1996 Jul; 39(7): p. 1138–45.
155. Valentini G, Vitale DF, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M, et al.
Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. Annals of the rheumatic diseases. 1996 Jul; 55(7): p. 455–60.
156. Champion HC.
The Heart in Scleroderma. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2008 Feb; 34(1): p. 181–190.
157. Launay D, Groote PD, Gaxotte V, Charlanne H, Beregi JP, Hatron PY, et al.
Atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique.: John Libbey Eurotext; 2006.
158. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, et al.
Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. The American journal of medicine. 1988 Jun; 84(6): p. 1007–15.
159. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM.
The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. The American journal of medicine. 1976 Sep; 61(3): p. 361–6.
160. Ahmad QM, Shah IH, Nauman Q, Sameem F, Kamili MA.
Cardiac involvement in patients of systemic sclerosis. Indian journal of dermatology. 2008; 53(4): p. 215–6.

161. Meune C, Allanore Y, Devaux JY, Dessault O, Duboc D, Weber S, et al.
High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2004 Oct; 31(10): p. 1941–5.
162. Morelli S, Sgreccia A, Ferrante L, Barbieri C, Bernardo ML, Perrone C, et al.
Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). International journal of cardiology. 1996 Dec 6; 57(2): p. 151–60.
163. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al.
Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009 Dec 1; 68(12): p. 1878–1884.
164. Gowda RM, Khan IA, Sacchi TJ, Vasavada BC.
Scleroderma Pericardial Disease Presented with a Large Pericardial Effusion. Angiology. 2001 Jan 2; 52(1): p. 59–62.
165. Maione S, Cuomo G, Giunta A, Tanturri de Horatio L, La Montagna G, Manguso F, et al.
Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. Seminars in arthritis and rheumatism. 2005 Apr 1; 34(5): p. 721–7.
166. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y, et al.
A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009 Sep 1; 68(9): p. 1474–1477.
167. Lóránd V, Czirják L, Minier T.
Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. La Presse Médicale. 2014 Oct; 43(10): p. e315–e328.
168. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L.
Systemic sclerosis-associated myopathy. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007 Jun; 1108: p. 268–82.
169. Baron M, Lee P, Keystone EC.
The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). Annals of the rheumatic diseases. 1982 Apr; 41(2): p. 147–52.
170. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD.
Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. Rheumatology. 2011 Apr 1; 50(4): p. 762–767.
171. Avouac j, walker u, tyndall a, kahan a, matucci-cerinic m, allanore y, et al.
Characteristics of Joint Involvement and Relationships with Systemic Inflammation in Systemic Sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) Database. The Journal of Rheumatology. 2010 Jul 1; 37(7): p. 1488–1501.

172. Allali F, Tahiri L, Senjari A, Abouqal R, Hajjaj–Hassouni N.
Erosive Arthropathy in systemic sclerosis. BMC Public Health. 2007 Sep 22; 7: p. 260.
173. Bauer E, Mandry D, Huttin O, Chary–Valckenaere I, Loeuille D.
Peripheral Structural Evaluation (radiographic) and Axial (scan) in A Population of 77 Patients with Systemic Sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016 Jun 15; 75(Suppl 2): p. 535.2–535.
174. Rojana–Udomsart A, Fabian V, Hollingsworth PN, Walters SE, Zilko PJ, Mastaglia FL.
Paraspinal and Scapular Myopathy Associated With Scleroderma. Journal of Clinical Neuromuscular Disease. 2010 Jun; 11(4): p. 213–222.
175. 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. La Revue de Médecine Interne. 2015 Dec; 36: p. A172.
176. Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, et al.
Radiological hand involvement in systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2006 Jan 13; 65(8): p. 1088–1092.
177. Koutaissoff S, Vanthuyne M, Houssiau F, Malghem J.
Atteintes ostéoarticulaires des mains dans la sclérose systémique. Journal de Radiologie. 2009; 90(10): p. 1263.
178. Steen VD.
Scleroderma renal crisis. Rheumatic diseases clinics of North America. 2003 May; 29(2): p. 315–33.
179. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA.
Assessment of kidney involvement. Clinical and experimental rheumatology. 2003; 21(3 Suppl 29): p. S29–31.
180. Bussone G, Noël LH, Mouthon L.
Manifestations rénales de la sclérodémie systémique. EMC – Néphrologie. 2006 Jan; 1(1): p. 1–7.
181. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques–Neto JF, Appenzeller S.
Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2013 Dec; 43(3): p. 335–347.
182. Héron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fiessinger JN.
Brain involvement in scleroderma: two autopsy cases. Stroke. 1998 Mar; 29(3): p. 719–21.
183. Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN.
Intracerebral calcification in systemic sclerosis. Stroke. 1999; 30(10): p. 2183–2185.
184. Averbuch–Heller L, Steiner I, Abramsky O.
Neurologic Manifestations of Progressive Systemic Sclerosis. Archives of Neurology. 1992 Dec 1; 49(12): p. 1292–1295.

185. **Launay D, Baubet T, Cottencin O, Bérezné A, Zéphir H, Morell-Dubois S, et al.**
Atteintes neuropsychiatriques au cours de la sclérodémie systémique. La Presse Médicale. 2010; 39(5): p. 539–547.
186. **Campello Morer I, Velilla Marco J, Hortells Aznar JL, Almárcegui Lafita C, Barrena Caballo R, Oliveros Juste A.**
[Neurological involvement in systemic sclerosis]. Revista clinica espanola. 2003 Aug; 203(8): p. 373–7.
187. **GORDON MB, KLEIN I, DEKKER A, RODNAN GP, MEDSGER TA.**
Thyroid Disease in Progressive Systemic Sclerosis: Increased Frequency of Glandular Fibrosis and Hypothyroidism. Annals of Internal Medicine. 1981 Oct 1; 95(4): p. 431.
188. **Kahl LE, Medsger TA, Klein I.**
Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). The Journal of rheumatology. 1986 Feb; 13(1): p. 103–7.
189. **Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A, Baron M, Pope J, et al.**
Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: Results from the Canadian Scleroderma Research Group. Arthritis Care & Research. 2012 Sep; 64(9): p. 1405–1414.
190. **Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, et al.**
Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. Clinical Rheumatology. 2010 Dec 9; 29(12): p. 1419–1425.
191. **Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A.**
Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. Arthritis & Rheumatism. 2013 Jul; 65(7): p. 1913–1921.
192. **Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al.**
Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. Rheumatology. 2013 Jan 1; 52(1): p. 143–154.
193. **Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L.**
Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. Arthritis & Rheumatism. 2010 Sep; 62(9): p. 2787–2795.
194. **Juarez M, Marshall R, Denton C, Evely R.**
Paraneoplastic scleroderma secondary to hairy cell leukaemia successfully treated with cladribine. Rheumatology. 2008 Aug 13; 47(11): p. 1734–1735.
195. **Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM.**
Examination of Autoantibody Status and Clinical Features Associated With Cancer Risk and Cancer-Associated Scleroderma. Arthritis & Rheumatology. 2015 Apr; 67(4): p. 1053–1061.

- 196. Scussel–Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al.**
Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine*. 2002 Mar; 81(2): p. 154–67.
- 197. Steen V, Medsger TA.**
Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 Feb; 48(2): p. 516–522.
- 198. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al.**
Characterization of Connective Tissue Disease–Associated Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL. *Chest*. 2010 Dec; 138(6): p. 1383–1394.
- 199. Rhew EY, Barr WG.**
Scleroderma renal crisis: new insights and developments. *Current rheumatology reports*. 2004 Apr; 6(2): p. 129–36.
- 200. 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 & Rheumatism*. 2011 Nov; 63(11): p. 3522–3530.
- 201. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al.**
Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long–term outcomes. *QJM*. 2007 Jun 2; 100(8): p. 485–494.
- 202. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir–Gurman A, et al.**
Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Nov; 76(11): p. 1897–1905.
- 203. Rothfield NF, Rodnan GP.**
Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis and rheumatism*. 1968 Oct; 11(5): p. 607–17.
- 204. Koenig M, Fritzler MJ, Boire G, Joyal F, Roussin A, Raymond Y, et al.**
Auto–anticorps et Sclérodémie Systémique: fréquence, associations cliniques, valeur pronostique et influence sur la progression des anomalies capillaroscopiques chez 307 patients canadiens–français. *La Revue de Médecine Interne*. 2006 Dec; 27: p. S294.
- 205. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRd, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al.**
Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2017 Mar; 57(2): p. 107–114.

206. Coral-Alvarado P, Fernanda Garces M, Eduardo Caminos J, Iglesias Gamarra A, Restrepo J, Quintana G.
Serum Endoglin Levels in Patients Suffering from Systemic Sclerosis and Elevated Systolic Pulmonary Arterial Pressure. International journal of rheumatology. 2010 Nov; 2010.
207. 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. British journal of rheumatology. 1998 Jan; 37(1): p. 39-45.
208. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A.
The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford, England). 2003 Apr; 42(4): p. 534-40.
209. 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. 2002 Mar; 81(2): p. 139-53.
210. Pradhan V, Rajadhyaksha A, Nadkar M, Pandit P, Surve P, Lecerf M, et al.
Clinical and Autoimmune Profile of Scleroderma Patients from Western India. International Journal of Rheumatology. 2014; 2014: p. 1-6.
211. Zinoun M, Hali F, Benchikhi H.
Les sclérodémies systémiques: profil épidémiologique à travers une série de 56 cas. In Annales de Dermatologie et de Vénérologie; 2014. p. S471-S472.
212. 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. Frontiers in Immunology. 2015 Aug 20; 6: p. 412.
213. Raslan A, Stermer C, Hsu V.
The Clinical Relevance of Common ANA Patterns in Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2016; 68(10).
214. Ceribelli A, Satoh M, Chan EKL.
Antinuclear Antibodies. In Ceribelli A, Satoh M, Chan EKL. Autoantibodies. Third Edition ed.: Elsevier; 2014. p. 129-137.
215. Codullo V, Bardoni A, Salvini R.
Antinuclear antibodies in systemic sclerosis. Future Rheumatol. 2006; 1(3): p. 365-371.
216. GRAF SW, HAKENDORF P, LESTER S, PATTERSON K, WALKER JG, SMITH MD, et al.
South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. International Journal of Rheumatic Diseases. 2012 Feb; 15(1): p. 102-109.

- 217. Kuwana M, Fujii T, Mimori T, Kaburaki J.**
Enhancement of anti-DNA topoisomerase I autoantibody response after lung cancer in patients with systemic sclerosis. A report of two cases. Arthritis and rheumatism. 1996 Apr; 39(4): p. 686-91.
- 218. Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EKL.**
Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. Modern rheumatology. 2009; 19(3): p. 219-28.
- 219. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al.**
Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. Arthritis and rheumatism. 1997 Sep; 40(9): p. 1601-11.
- 220. Wang KY, Yang YH, Chuang YH, Chan PJ, Yu HH, Lee JH, et al.**
The initial manifestations and final diagnosis of patients with high and low titers of antinuclear antibodies after 6 months of follow-up. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2011; 44(3): p. 222-228.
- 221. Douvas AS, Achten M, Tan EM.**
Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. The Journal of biological chemistry. 1979 Oct 25; 254(20): p. 10514-22.
- 222. 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 & Rheumatism. 2003 May 1; 48(5): p. 1363-1373.
- 223. 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. Annals of the rheumatic diseases. 2016 Oct 1; 75(10): p. 1743-8.
- 224. Steen VD.**
Autoantibodies in systemic sclerosis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2005 Aug 1; 35(1): p. 35-42.
- 225. Nandiwada SL, Peterson LK, Mayes MD, Jaskowski TD, Malmberg E, Assassi S, et al.**
Ethnic Differences in Autoantibody Diversity and Hierarchy: More Clues from a US Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. The Journal of Rheumatology. 2016 Oct 1; 43(10): p. 1816-1824.
- 226. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al.**
Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. Arthritis research & therapy. 2011; 13(5): p. R172.

227. Foocharoen C, Suwannachat P, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R.
Clinical differences between Thai systemic sclerosis patients with positive versus negative anti-topoisomerase I. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016 Mar 1; 19(3): p. 312–320.
228. Steen VD, Lucas M, Fertig N, Medsger TA.
Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. The Journal of rheumatology. 2007 Nov; 34(11): p. 2230–5.
229. Nishijima C, Sato S, Hasegawa M, Nagaoka T, Hirata A, Komatsu K, et al.
Renal vascular damage in Japanese patients with systemic sclerosis. Rheumatology. 2001 Apr 1; 40(4): p. 406–409.
230. Ho KT, Reveille JD.
The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. Arthritis research & therapy. 2003; 5(2): p. 80–93.
231. 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. Annals of the rheumatic diseases. 1993 Mar; 52(3): p. 246–7.
232. Cox JV, Schenk EA, Olmsted JB.
Human anticentromere antibodies: distribution, characterization of antigens, and effect on microtubule organization. Cell. 1983 Nov; 35(1): p. 331–9.
233. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines.
Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthritis & Rheumatism. 2003 Jun 15; 49(3): p. 399–412.
234. Mahler M, You D, Baron M, Taillefer SS, Hudson M, Fritzler MJ, et al.
Anti-centromere antibodies in a large cohort of systemic sclerosis patients: Comparison between immunofluorescence, CENP-A and CENP-B ELISA. Clinica Chimica Acta. 2011 Oct 9; 412(21–22): p. 1937–1943.
235. Admou B, Arji N, Seghrouchni F, Missoum H, El Fenniri L, Amghar S, et al.
[Low prevalence of anti-centromere antibodies in scleroderma in Morocco (about 272 cases)]. Annales de biologie clinique. ; 65(3): p. 291–7.
236. Caetano J, Nihtyanova SI, Denton CP, Ong VH.
The distinctive clinical phenotype of anti-centromere antibody-positive diffuse systemic sclerosis. Rheumatology. 2017 Apr 1; 56(suppl_2).
237. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, Conte C, Falkner D, Twardy DJ, et al.
HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. Human immunology. 1995 Jan; 42(1): p. 35–42.

- 238. Mcnearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al.**
Pulmonary involvement in systemic sclerosis: Associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis & Rheumatism. 2007 Mar 15; 57(2): p. 318–326.
- 239. Kallenberg CG, Pastoor GW, Wouda AA, The TH.**
Antinuclear antibodies in patients with Raynaud's phenomenon: clinical significance of anticentromere antibodies. Annals of the rheumatic diseases. 1982 Aug; 41(4): p. 382–7.
- 240. Fox RI, Fox CM.**
Autoantibodies and Autoantigens in Sjögren's Syndrome. In Fox RI, Fox CM. Sjogren's Syndrome.: Elsevier; 2016. p. 241–261.
- 241. Respaldiza N, Wichmann I, Ocaña C, Garcia-Hernandez FJ, Castillo MJ, Magariño MI, et al.**
Anti-centromere antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2006 Jan 12; 35(4): p. 290–294.
- 242. Briasoulis E, Kamposioras K, Tzovaras V, Pafitanis G, Kostoula A, Mavridis A, et al.**
CENP-B specific anti-centromere autoantibodies heralding small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2008 May; 60(2): p. 302–306.
- 243. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Medsger TA, Wright TM.**
Autoantibodies to RNA polymerases recognize multiple subunits and demonstrate cross-reactivity with RNA polymerase complexes. Arthritis and rheumatism. 1999 Feb; 42(2): p. 275–84.
- 244. Koenig M, Dieudé M, Senécal JL.**
Predictive value of antinuclear autoantibodies: The lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. Autoimmunity Reviews. 2008 Sep; 7(8): p. 588–593.
- 245. Cavazzana I, Angela C, Paolo A, Stefania Z, Angela T, Franco F, et al.**
Anti-RNA polymerase III antibodies: A marker of systemic sclerosis with rapid onset and skin thickening progression. Autoimmunity Reviews. 2009 Jun; 8(7): p. 580–584.
- 246. Hesselstrand R, Scheja A, Wuttge D.**
Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2012 Feb; 41(1): p. 39–43.
- 247. 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 Research & Therapy. 2014 Feb 14; 16(1): p. R53.
- 248. Chauffe AD, Satoh M, Ceribelli A, Chan EKI, Li Y, Sobel ES, et al.**
Clinical Features Associated with Anti-Th/to in Non-Scleroderma Patients – Sine Scleroderma. Arthritis &. 2012 Oct 1; 64: p. S631–S632.

- 249. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA.**
A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. Arthritis & Rheumatism. 2003 Jan; 48(1): p. 203–209.
- 250. HAMAGUCHI Y.**
Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. The Journal of Dermatology. 2010 Jan; 37(1): p. 42–53.
- 251. Ochs RL, Lischwe MA, Spohn WH, Busch H.**
Fibrillarin: a new protein of the nucleolus identified by autoimmune sera. Biology of the cell. 1985; 54(2): p. 123–33.
- 252. Benyamine A, Bardin N, Bernit E, Gomez C, Mazodier K, Kaplanski G, et al.**
Caractéristiques cliniques associées aux anticorps anti-fibrillarine. La Revue de Médecine Interne. 2015 Dec; 36(36): p. A61–A62.
- 253. Tall F, Dechomet M, Riviere S, Cottin V, Ballot E, Tiev KP, et al.**
The Clinical Relevance of Antifibrillarin (anti-U3-RNP) Autoantibodies in Systemic Sclerosis. Scandinavian Journal of Immunology. 2017 Jan; 85(1): p. 73–79.
- 254. Ochs R, Lischwe M, O'Leary P, Busch H.**
Localization of nucleolar phosphoproteins B23 and C23 during mitosis. Experimental cell research. 1983 Jun; 146(1): p. 139–49.
- 255. Ulanet DB, Wigley FM, Gelber AC, Rosen A.**
Autoantibodies against B23, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension. Arthritis & Rheumatism. 2003 Feb 15; 49(1): p. 85–92.
- 256. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Kuwana M, Lucas M, Medsger TA, et al.**
Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. Arthritis and rheumatism. 2009 Jul 15; 61(7): p. 958–65.
- 257. Ricken D.**
[Progressive scleroderma and dermatomyositis]. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. ; 83: p. 751–6.
- 258. Muro Y, Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, Mimori T, Akiyama M.**
Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma. Arthritis Research & Therapy. 2015 Dec 11; 17(1): p. 57.
- 259. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA.**
Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. Arthritis & Rheumatism. 1992 Oct 1; 35(10): p. 1211–1217.

- 260. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, Wick J, Mahler M, Baron M, et al.**
Clinical and Serologic Correlates of Anti-PM/Scl Antibodies in Systemic Sclerosis: A Multicenter Study of 763 Patients. Arthritis & Rheumatology. 2014 Jun; 66(6): p. 1608–1615.
- 261. Marguerie C, Bunn CC, Copier J, Bernstein RM, Gilroy JM, Black CM, et al.**
The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. Medicine. 1992; 71(6): p. 327–336.
- 262. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH.**
Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. The Journal of rheumatology. 1989 Mar; 16(3): p. 328–34.
- 263. Sharp GC, Irvin WS, May CM, Holman HR, McDuffie FC, Hess EV, et al.**
Association of Antibodies to Ribonucleoprotein and Sm Antigens with Mixed Connective-Tissue Disease, Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases. New England Journal of Medicine. 1976 Nov 18; 295(21): p. 1149–1154.
- 264. Tuteja R, Tuteja N. Ku**
Autoantigen: A Multifunctional DNA-Binding Protein. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 2000 Jan 29; 35(1): p. 1–33.
- 265. Lakota K, Thallinger GG, Sodin-Semrl S, Rozman B, Ambrozic A, Tomsic M, et al.**
International cohort study of 73 anti-Ku-positive patients: association of p70/p80 anti-Ku antibodies with joint/bone features and differentiation of disease populations by using principal-components analysis. Arthritis Research & Therapy. 2012 Jan 6; 14(1): p. R2.
- 266. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, Quinzanini M, Viardi L, Ghirardello A, et al.**
Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. The Journal of rheumatology. 2002 Jul; 29(7): p. 1393–7.
- 267. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, Czirjak L, Varju C, Distler O, et al.**
Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007 Nov 30; 67(9): p. 1282–1286.
- 268. Hudson M, Pope J, Mahler M, Tatibouet S, Steele R, Baron M, et al.**
Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. Arthritis research & therapy. 2012 Mar 6; 14(2): p. R50.
- 269. Antonioli C, Franceschini F, Cavazzana I, Airò P, Danieli E, Bettoni R, et al.**
Anti-Ro/SSA antibodies in systemic sclerosis (SSc): determination of the fine specificity, clinical and laboratory correlations. Arthritis Research. 2002; 4(Suppl 1): p. 81.
- 270. Rovenský J, Payer J..**
Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. In Rovenský J, Payer J.. Dictionary of Rheumatology. Vienna: Springer Vienna; 2009. p. 16–16.

271. Aye MP, Noaiseh G, Medsger Jr TA, Lafyatis RA, Laffoon M, Zhu L, et al.
Anti-SSA (Ro52/Ro60) and SSB Autoantibodies in Patients with Systemic Sclerosis. In ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY; 2017.
272. Jardel S, Fabien N, Hot A, Vukusic S, Tebib J, Cottin V, et al.
Isolated positive anti-SS-B autoantibodies are not related to clinical features of systemic autoimmune diseases: Results from a routine population survey. PLOS ONE. 2017 Sep 20; 12(9): p. e0185104.
273. Sánchez-Montalvá A, Fernández-Luque A, Simeón CP, Fonollosa-Plà V, Marín A, Guillén A, et al.
Anti-SSA/Ro52 autoantibodies in scleroderma: results of an observational, cross-sectional study. Clinical and experimental rheumatology. ; 32(6 Suppl 86): p. S-177-82.
274. Rodriguez-Sanchez JL, Gelpi C, Juarez C, Hardin JA. Anti-NOR 90.
A new autoantibody in scleroderma that recognizes a 90-kDa component of the nucleolus-organizing region of chromatin. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 1987 Oct 15; 139(8): p. 2579-84.
275. Imai H, Fritzler MJ, Neri R, Bombardieri S, Tan EM, Chan EKL.
Immunocytochemical characterization of human NOR-90 (upstream binding factor) and associated antigens reactive with autoimmune sera. Molecular Biology Reports. 1994 Mar; 19(2): p. 115-124.
276. Kaji K, Fertig N, Medsger TA, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, et al.
Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A Novel Systemic Sclerosis-Related Antibody Associated With Diffuse Cutaneous and Skeletal Muscle Involvement. Arthritis Care & Research. 2014 Apr 1; 66(4): p. 575-584.
277. Horimoto AMC, Costa IPd.
Sobreposição de esclerose sistêmica e artrite reumatoide: uma entidade clínica distinta? Revista Brasileira de Reumatologia. 2016 Jul 4; 56(4): p. 287-298.
278. Blocka KLN, Bassett LW, Furst DE, Clements PJ, Paulus HE.
The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism. 1981 Jul 1; 24(7): p. 874-884.
279. Mok CC, Cheung JC, Yee YK, Szeto ML.
Unusual overlap of systemic lupus erythematosus and diffuse scleroderma. Clinical and experimental rheumatology. 2001; 19(1): p. 113-4.
280. Lin HK, Wang JD, Fu LS.
Juvenile diffuse systemic sclerosis/systemic lupus erythematosus overlap syndrome—a case report. Rheumatology International. 2012 Jun 1; 32(6): p. 1809-1811.
281. Sato S, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K.
Antihistone antibodies in systemic sclerosis. Association with pulmonary fibrosis. Arthritis and rheumatism. 1994 Mar; 37(3): p. 391-4.

- 282. Vázquez-Abad D, Rothfield NF.**
Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis. Arthritis & Rheumatism. 1996 Feb 1; 39(2): p. 292-296.
- 283. de Rooij DJ, Van de Putte LB, Habets WJ, Van Venrooij WJ.**
Marker antibodies in scleroderma and polymyositis: clinical associations. Clinical rheumatology. 1989 Jun; 8(2): p. 231-7.
- 284. Casari S, Haeney M, Farrand S, Herrick A.**
Antineutrophil cytoplasmic antibodies a "Red Flag" in patients with systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2002 Dec; 29(12): p. 2666-7.
- 285. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenyas-Barak K, Amit-Vazina M, Caspi D, Elkayam O.**
Anti-Neutrophil Antibody Associated Vasculitis in Systemic Sclerosis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2011 Oct; 41(2): p. 223-229.
- 286. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Song GG.**
Scleroderma associated with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology International. 2006 Mar 13; 26(5): p. 465-468.
- 287. Gupta RC, Seibold JR, Krishnan MR, Steigerwald JC.**
Precipitating autoantibodies to mitochondrial proteins in progressive systemic sclerosis. Clinical and experimental immunology. 1984 Oct; 58(1): p. 68-76.
- 288. Agmon-Levin N, Shapira Y, Selmi C, Barzilai O, Ram M, Szyper-Kravitz M, et al.**
A comprehensive evaluation of serum autoantibodies in primary biliary cirrhosis. Journal of Autoimmunity. 2010 Feb 1; 34(1): p. 55-58.
- 289. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, Testoni C, Mallone R, Gabrielli A, et al.**
Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism. 2002 Jun; 46(6): p. 1602-1613.
- 290. Hénault J, Tremblay M, Clément I, Raymond Y, Sénécal JL.**
Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism. 2004 Oct; 50(10): p. 3265-3274.
- 291. Mihai C, Tervaert JWC, Akesson A.**
Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010 Feb 1; 69(2): p. 319-324.
- 292. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, Nityanand S.**
Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. The Journal of rheumatology. 1998 Mar; 25(3): p. 462-6.

- 293. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Igarashi A, Yazawa N, Kubo M, et al.**
Characterization of autoantibodies to endothelial cells in systemic sclerosis (SSc): association with pulmonary fibrosis. Clinical and experimental immunology. 2000 Jan; 119(1): p. 203–9.
- 294. Riccieri V, Germano V, Alessandri C, Vasile M, Ceccarelli F, Sciarra I, et al.**
More severe nailfold capillaroscopy findings and anti-endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in systemic sclerosis? Clinical and experimental rheumatology. 2002; 26(6): p. 992–7.
- 295. Svegliati Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al.**
Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2006 Jun 22; 354(25): p. 2667–2676.
- 296. Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, Luchetti M, Poloni A, Trappolini S, et al.**
Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. Blood. 2007 Jul 1; 110(1): p. 237–241.
- 297. Classen JF, Henrohn D, Rorsman F, Lennartsson J, Lauwerys BR, Wikström G, et al.**
Lack of evidence of stimulatory autoantibodies to platelet-derived growth factor receptor in patients with systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism. 2009 Apr 1; 60(4): p. 1137–1144.
- 298. Kurasawa K, Arai S, Owada T, Maezawa R, Kumano K, Fukuda T.**
Autoantibodies against platelet-derived growth factor receptor alpha in patients with systemic lupus erythematosus. Modern Rheumatology. 2010 Oct 21; 20(5): p. 458–465.
- 299. Assous N, Allanore Y, Batteux F, Meune C, Toulon P, Weill B, et al.**
Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23(2): p. 199–204.
- 300. Touré AO, Ly F, Sall A, Diatta A, Gadji M, Seck M, et al.**
Antiphospholipid antibodies and systemic scleroderma. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2013 Mar; 30(1): p. 32–6.
- 301. Marie I, Jouen F, Hellot MF, Levesque H.**
Anticardiolipin and anti- β 2 glycoprotein I antibodies and lupus-like anticoagulant: prevalence and significance in systemic sclerosis. British Journal of Dermatology, 2008, vol. 158, no 1, p. 141–144.
- 302. Schoenroth L, Fritzler M, Lonzetti L, Senécal JL.**
Antibodies to beta2 glycoprotein I and cardiolipin in SSc. Annals of the rheumatic diseases. 2002 Feb; 61(2): p. 183–4.

- 303. Boin F, Franchini S, Colantuoni E, Rosen A, Wigley FM, Casciola-Rosen L.**
Independent association of anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies with macrovascular disease and mortality in scleroderma patients. Arthritis and rheumatism. 2009 Aug; 60(8): p. 2480-9.
- 304. Sato S, Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M.**
Function Blocking Autoantibodies Against Matrix Metalloproteinase-1 in Patients with Systemic Sclerosis. Journal of Investigative Dermatology. 2003 Apr 1; 120(4): p. 542-547.
- 305. Tan FK, Arnett FC, Antohi S, Saito S, Mirarchi A, Spiera H, et al.**
Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 1999 Jul 15; 163(2): p. 1066-72.
- 306. Salazar GA, Assassi S, Wigley F, Hummers L, Varga J, Hinchcliff M, et al.**
Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2015 Jun; 44(6): p. 680-6.
- 307. Shanmugam VK, Swistowski DR, Saddic N, Wang H, Steen VD.**
Comparison of indirect immunofluorescence and multiplex antinuclear antibody screening in systemic sclerosis. Clinical rheumatology. 2011 Oct; 30(10): p. 1363-8.
- 308. 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. Clinical and experimental rheumatology. 2013; 31(2 Suppl 76): p. 96-102.
- 309. 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. Annals of the rheumatic diseases. 2002 Feb; 61(2): p. 121-7.
- 310. Fritsch S, Pizzol V, Paiva E, Muller C.**
Autoantibodies coexistence in systemic sclerosis: how to interpret it? Revista Brasileira de Reumatologia. 2012; 52(6): p. 952-955.
- 311. Martin T.**
Immunopathologie de la sclérodémie systémique. Médecine thérapeutique. 2008 May 1; 14(3): p. 149-155.
- 312. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento EV.**
Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. Current Opinion in Immunology. 2007 Dec 1; 19(6): p. 640-645.
- 313. Hénault J, Robitaille G, Sénécal JL, Raymond Y.**
DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. Arthritis and rheumatism. 2006 Mar; 54(3): p. 963-73.

- 314. Bordron A, Dueymes M, Levy Y, Jamin C, Leroy JP, Piette JC, et al.**
The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis. The Journal of clinical investigation. 1998 May 15; 101(10): p. 2029–35.
- 315. Worda M, Sgonc R, Dietrich H, Niederegger H, Sundick RS, Gershwin ME, et al.**
In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. Arthritis & Rheumatism. 2003 Sep; 48(9): p. 2605–2614.
- 316. Sharma S, Kumar U.**
Scleroderma overlap syndromes. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016 Sep 1; 19(9): p. 831–833.
- 317. Barnes J, Mayes MD.**
Epidemiology of systemic sclerosis. Current Opinion in Rheumatology. 2012 Mar; 24(2): p. 165–170.
- 318. 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. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015 Apr; 74(4): p. 730–737.
- 319. Caramaschi P, Biasi D, Volpe A, Carletto A, Cecchetto M, Bambara LM.**
Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases. Rheumatology International. 2007 Jan 11; 27(4): p. 407–410.
- 320. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Mantilla RD, Chalem P, et al.**
Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. Journal of Autoimmunity. 2008 Sep; 31(2): p. 156–159.
- 321. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y.**
Scleroderma overlap syndrome. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2011 Jan; 13(1): p. 14–20.
- 322. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al.**
Overlap connective tissue disease syndromes. Autoimmunity Reviews. 2013 Jan; 12(3): p. 363–373.
- 323. Pope JE.**
Scleroderma overlap syndromes. Current opinion in rheumatology. 2002 Nov; 14(6): p. 704–10.
- 324. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP.**
Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. The Journal of rheumatology. 2011 Nov 15; 38(11): p. 2406–9.
- 325. Elhattab F, Essaadouni L.**
Incidence du lupus systémique à Marrakech. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech; 2013.

326. Avouac J, Fransen J, Walker U, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al.

Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Annals of the Rheumatic Diseases. 2011 Mar 1; 70(3): p. 476–481.



أُقَسِّمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِيقَاتِي
 - وَأَنْ أَصُونَ خِدَةَ الْإِنْسَانِ فِي كَائِهِ أَخْوَارِهَا، فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
 - وَالْحُقُولِ بِإِذْنِهِ وَسَمِي فِي اسْتِنْقَائِهَا مِنَ الْفَطْرِ وَالْمَرْصُوفِ
 - وَالذُّلْمِ وَالْأَقْلَقِ.
 - وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْرَعُونَ تَقْصِيمِ، وَأَحْتَمِ بِسِرِّهِمْ.
 - وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدُّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي
 - الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلضَّالِّحِ وَالْمُضِلِّ، وَالضَّيِّقِ وَالْعَظِيمِ
 - وَأَنْ أَتَعَابَرَ عَالَمِي طَلِبِ الْعِلْمِ، أَسْحَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ، لَا لِأَذَاهِ.
 - وَأَنْ أَوْقِرَ مِنْ عِلْمِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَضْفَرُنِي، وَأُخَوِّنَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ
 - فِي الْمَهْلَةِ الطَّبِيبَةِ، مَسْقُورِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالشُّقُوقِ.
 - وَأَنْ تَكُونَ خَتَابِي مَرْضَاتٍ إِيْمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، زَجِيَّةً مِمَّا
 - يُشِيرُنَا رِضَاءَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.
- وَاللَّهُ عَلَى مَا أَعُولُ شَهِيدٌ.

أطروحة رقم 083

سنة 2018

الخصائص المناعية والسريرية لمرض التصلب الجلدي النظمي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 07/05/2018

من طرف

الآنسة : هاجر جولال

المزداة في 11 فبراير 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التصلب الجلدي ، المجموعات الفرعية المناعية-السريرية ، مضادات الأجسام، التصلب الجلدي المحدود،
التصلب الجلدي النظمي المنتشر، متلازمة التراكب، الأجسام المضادة للبروتينات النووية الريبوزية،
الأجسام المضادة للقسيم المركزي، الأجسام المضادة المتعلقة بالتهاب العضلات و التصلب الجلدي

اللجنة

الرئيس

س. أمال

السيد

أستاذ في أمراض الجلد

المشرف

ب. أدمو

السيد

أستاذ في أمراض المناعة

م. زياني

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الطب الباطني

ر. نعمان

السيد

أستاذ في أمراض الروماتيزم

القضاة