



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

Année 2023

Thèse N° 131

**Sclérodémie systémique au service de médecine interne  
–CHU Mohammed VI de Marrakech–**

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/03/2023

PAR

**Mr. Mounir MCHENNEC**

Né Le 6 Janvier 1997 à Laâyoune

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

---

**MOTS-CLES**

Sclérodémie systémique, Forme limitée, Forme diffuse, Anticorps anti-nucléaire, Anticorps anti-Scl70, Traitement immunosuppresseur.

---

**JURY**

<b>Mr.</b>	<b>M. ZYANI</b> Professeur de Médecine interne.	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme.</b>	<b>L. ESSAADOUNI</b> Professeur de Médecine interne.	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme.</b>	<b>M. ZAHLANE</b> Professeur de Médecine interne.	} <b>JUGES</b>
<b>Mr.</b>	<b>H. QACIF</b> Professeur de Médecine interne.	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ ﴾

(سورة الأعراف الآية: 43)

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

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

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

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

**Déclaration Genève, 1948**



**LISTE DES PROFESSEURS**



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

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto- rhino- laryngologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAKMICH MohamedAmine	Urologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie

BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chir maxillo faciale
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL 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	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embyologie cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive,santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie -Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice etPlastique
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice etplastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDELFETTAH Youness	Rééducation etRéhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
FDIL Naima	Chimie de CoordinationBio-organique		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses

AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie

DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et decatastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHAASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUIA Btissam	Radiologie

**LISTE ARRÊTÉE LE 26/09/2022**



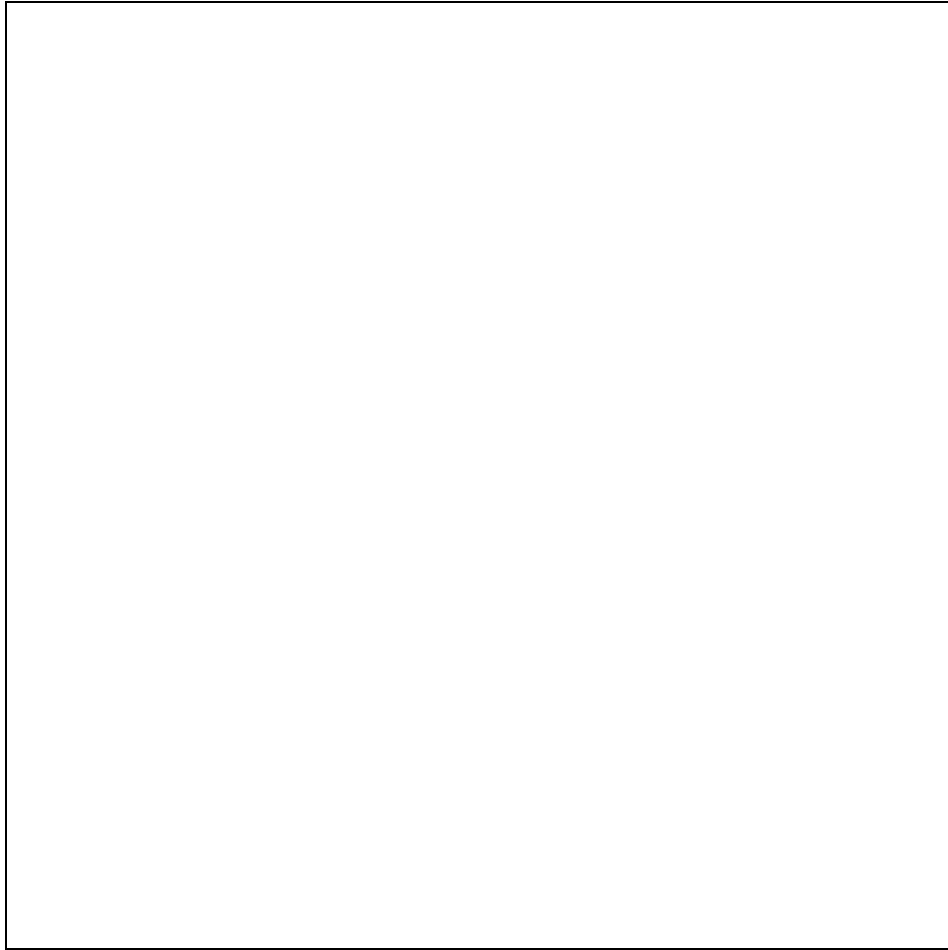


# DEDICACES





*Je dédie cette Thèse...*



أولاً وقبل كل شيء الحمد لله

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك ووزنة  
عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك  
الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

*Louange à Dieu, Le tout puissant et miséricordieux qui m'a donnée le  
courage et la force nécessaires pour mener à bout ce projet, et qui m'a  
permis de voir ce jour tant attendu.*

## *A mes chers parents*

*A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...*

**" وَأَخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الذُّلِّ مِنَ الرَّحْمَةِ وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيْتَنِي صَغِيرًا "**

### *A ma très chère mère Naima EL KOUCHI*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi ma mère qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me reconforter au moment opportun, aucune louange ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement, et le respect que je porte pour toi, tes sacrifices pour mon bien-être étaient sans limites et le sont encore, Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Qu'Allah, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.... Je t'aime beaucoup mama*

### *A mon très cher père Abdelhamid MCHENNEC*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel que je te porte pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime papa ! et Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence.*

***A mes très chers frères et sœurs :***

***Mohsine, Mohammed, Fatima-ezzahra, Houda, Salim MCHENNEC***

*Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Nous avons partagé le meilleur et le pire des moments ensemble. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Puisse Dieu le tout puissant exaucer tous vos vœux.*

**♥ Je vous aime tous ♥**

***A la mémoire de mes GRANDS-PARENTS***

*Qui nous ont quittés, paix à leurs âmes, que dieu le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

***A Toute la famille MCHENNEC et EL KOUCHI petits et grands***

*En témoignage de mon amour, mon attachement et ma gratitude, mais aussi en guise de ma reconnaissance pour votre affection, votre soutien et votre serviabilité, je vous dédie ce travail. Que Dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

***A mes très chers amis***

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance Et des sentiments de fraternité qu'on partage. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera toute la vie.*

***A mes deux compagnons du parcours médical dès la 1<sup>ère</sup>***

***Hamza Mahboub et Sami Merslmiz***

*Merci à tout le personnel du service de Médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech*

*A Dr Jaouad EL YOUSFI spécialiste en médecine interne.*

*Je vous remercie énormément pour le temps et l'effort que vous avez consacré pour m'aider et m'orienter tout au long du mon travail.*

*A Dr Hajar JOULAL résidente en médecine interne.*

*Au médecin le plus sympa que j'ai rencontré durant mes stages, merci pour ton aide et tes conseils qui ont beaucoup enrichi mon travail.*

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

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

*Et enfin, une pensée spéciale à tous les patients en souffrance, qui nous marquent chaque jour par leurs histoires, je leur souhaite à tous un prompt rétablissement.*

*Que Dieu vous protège tous.*

*année*



# REMERCIEMENTS



*A notre maitre et président de thèse :*  
*Professeur ZYANI Mohammed*  
*Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de Médecine interne à*  
*l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Je vous remercie vivement pour le privilège et l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. J'ai toujours admiré en vous vos grandes compétences, votre dynamisme et votre modestie qui n'ont cessé de susciter mon profond respect. Veuillez trouver dans ce travail cher maître, l'expression de ma gratitude, ma reconnaissance et mon grand respect.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse :*  
*Professeur Lamiaa ESSAADOUNI*  
*Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de Médecine interne*  
*au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment, chère Professeur, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fière d'avoir beaucoup appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez accepter dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*



A notre maitre et juge de thèse :  
Professeur ZAHLANE Mouna  
Professeur de l'enseignement supérieur en médecine interne au CHU  
Mohammed VI de Marrakech

*Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez accordé en siégeant parmi mon noble jury. Permettez-moi de vous exprimer ma gratitude, mon respect et ma profonde admiration pour vos grandes qualités à la fois humaines et professionnelles. Votre compétence et votre conscience professionnelle ne peuvent que susciter notre admiration et notre respect, Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et notre haute considération.*

A notre maitre et juge de thèse :  
Professeur QACIF Hassan  
Professeur de l'enseignement supérieur en médecine interne à l'hôpital militaire  
Avicenne de Marrakech

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail. Veuillez croire, cher maître, en l'assurance de mon grand respect et ma haute considération. Nous n'oublierons jamais les valeurs et la qualité de votre enseignement ainsi que vos qualités humaines et professionnelles. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et nos respects les plus sincères.*



# LISTE DES ABRÉVIATIONS



## Liste des abréviations :

<b>AAN</b>	Anticorps Antinucléaires
<b>ACA</b>	Anticorps Anti-Centromères
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ADP</b>	Adénopathie
<b>ADN / ARN</b>	Acide Désoxyribonucléique / Acide Ribonucléique
<b>ANCA</b>	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
<b>Anti-CCP</b>	Anticorps Anti-Peptides Cycliques Citrullinés
<b>Anti-RNP</b>	Anti Ribonucleoprotein
<b>APL</b>	Anticorps Anti-Phospholipides
<b>ATA</b>	Anti-Topoisomérase
<b>ATCD</b>	Antécédents
<b>CE</b>	Cellules Endothéliales
<b>CIM</b>	Classification Internationale Des Maladies
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>CPK</b>	Créatine Phosphokinase
<b>CRP</b>	Protéine C-Réactive
<b>CTGF</b>	Connective tissue growth factor
<b>DAMP</b>	Dammage-Associated Molecular Patterns
<b>DFG</b>	Débit du filtration glomérulaire
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EFR</b>	Explorations fonctionnelles respiratoires
<b>EMG</b>	Electromyogramme
<b>ENA</b>	Anti-Antigènes Nucléaires Solubles
<b>EULAR</b>	European Alliance of Associations for Rheumatology
<b>FEVG</b>	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
<b>FOGD</b>	Fibroskopie Œsogastroduodénale
<b>FR</b>	Facteur Rhumatoïde
<b>FRO</b>	Formes réactives de l'oxygène
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>HTAP</b>	Hypertension Artérielle Pulmonaire
<b>IPP</b>	Inhibiteurs de la Pompe A Protons
<b>IL</b>	Interleukine
<b>LES</b>	Lupus Erythémateux Systémique

<b>MAI</b>	Maladie Auto Immune
<b>MCP-1</b>	Monocyte chemoattractant protein-1
<b>MCP</b>	Articulations métacarpo-phalangiennes
<b>MMP</b>	Matrix Métalloprotéines
<b>PAD / PAS</b>	Pression Artérielle Diastolique / Systolique
<b>PBR</b>	Ponction Biopsie Rénale
<b>PDGF</b>	Platelet-Derived Growth Factor
<b>PID</b>	Pneumopathies interstitielles diffuse
<b>PM-scl</b>	Polymyosite - Sclérodemie
<b>RGO</b>	Reflux Gastro-Oesophagien
<b>ROT</b>	Réflexe ostéotendineux
<b>ScS</b>	Sclérodemie Systémique
<b>ScSI</b>	Sclérodemie Systémique Limitée
<b>ScSd</b>	Sclérodemie Systémique Diffuse
<b>Anti-SSA/SSB</b>	Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A/B
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>Th</b>	Lymphocyte T helper
<b>TGF b</b>	Transforming Growth Factor
<b>TLR</b>	Toll-Like Receptor
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>VS</b>	Vitesse de sédimentation



# Plan



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>4</b>
<b>I. Type de l'étude</b>	<b>5</b>
1. Lieu	5
2. Durée	5
<b>II. Population cible</b>	<b>5</b>
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
3. Critères diagnostiques	5
<b>III. Paramètres étudiés</b>	<b>6</b>
1. Paramètres cliniques	6
2. Paramètres paracliniques	7
3. Paramètres immunologiques	7
4. Modalités thérapeutiques	7
5. Evolution	8
<b>IV. Saisie et analyse des données</b>	<b>8</b>
<b>V. Considérations éthiques</b>	<b>8</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>9</b>
<b>I. Données épidémiologiques</b>	<b>10</b>
1. Répartition selon le sexe	10
2. Répartition selon l'âge	10
3. Répartition selon l'origine géographique	11
4. Activité professionnelle	11
5. ATCDs	11
<b>II. Données cliniques</b>	<b>12</b>
1. Délai de consultation	12
2. Motif de consultation	12
3. Manifestations cliniques	12
<b>III. Données para-cliniques</b>	<b>18</b>
1. Imageries et explorations	18
2. Bilans biologiques	25
3. Bilans immunologiques	26
<b>IV. Données Diagnostiques</b>	<b>28</b>

1. Répartition selon la forme clinique	28
2. Association avec d'autres maladies auto-immunes	29
<b>V. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>30</b>
<b>VI. Evolution</b>	<b>31</b>
1. La réponse au traitement initial	31
2. L'évolution et suivie	31
<b>DISCUSSION</b>	<b>33</b>
<b>I. Histoire de la sclérodemie systémique</b>	<b>34</b>
<b>II. Les critères de classification de la sclérodemie systémique</b>	<b>36</b>
<b>III. Physiopathologie</b>	<b>39</b>
1. Dysfonctionnement endothélial dans la sclérodemie systémique	39
2. Les anomalies immunitaires	42
3. Fibrogènese au cours de la sclérodemie systémique	45
<b>IV. Les facteurs de risque de la sclérodemie systémique</b>	<b>49</b>
1. Les facteurs génétiques	49
2. Les Facteurs environnementaux	49
3. Le rôle de la grossesse	50
<b>V. Données épidémiologiques</b>	<b>51</b>
1. Incidence et prévalence	51
2. Sexe	52
3. Age	53
<b>VI. Formes cliniques</b>	<b>54</b>
<b>VII. Etude clinique</b>	<b>55</b>
1. Phénomène de Raynaud	55
2. Manifestations cutanéomuqueuses	57
3. Manifestations digestives	62
4. Manifestations respiratoires	64
5. Manifestations cardiaques	68
6. Manifestations musculo-squelettique	71
7. Manifestations rénales	75
8. Autres atteintes	76
9. Sclérodemie systémique et cancer	78
10. Diagnostic différentiel	79
<b>VIII. Profil immunologique de la sclérodemie</b>	<b>80</b>
<b>IX. Sclérodemie-Syndrome de chevauchement</b>	<b>83</b>

<b>X. Modalités thérapeutiques</b>	<b>84</b>
<b>XI. Evolution et Pronostic</b>	<b>91</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>94</b>
<b>RESUMES</b>	<b>96</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>108</b>





# INTRODUCTION



La sclérodermie systémique (ScS) est une connectivite rare caractérisée par un processus de fibrose et une vasculopathie. C'est une maladie complexe dans laquelle trois entités coexistent : la vasculopathie avec une dysfonction des cellules endothéliales, l'activation du système immunitaire avec auto-immunité et inflammation, et finalement la fibrose avec activation des fibroblastes et leur transdifférenciation en myofibroblastes qui produisent un excès de matrice extracellulaire. [1, 2]

La sclérodermie touche toutes les populations avec des variations interethniques et géographiques. Affectant environ 4,5 à 30 personnes/million d'habitants/an, elle touche avec prédilection les femmes, essentiellement entre 40 et 60 ans. [3, 4]

Même si la physiopathologie de cette maladie est encore incertaine, de grands progrès ont été faits ces dernières années. Certaines prédispositions génétiques et expositions environnementales ont été suggérées pour expliquer, en partie, ces dysfonctionnements cellulaires, mais le poids exact de ces facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement de la maladie demeure controversé. [5]

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

- La sclérodermie localisée, strictement cutanée, encore appelée Morphée, sans atteintes viscérales sous-jacentes, non étudiée ici.
- Les sclérodermies systémiques (ScS) diffuses ou limitées, dont les atteintes viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital, et qui feront l'objet de notre travail. Sur le plan clinique, la maladie est marquée par une grande hétérogénéité, ce qui suggère de grandes variations dans les mécanismes physiopathologiques. En fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée, on distingue : les formes cutanées diffuses de la maladie, caractérisées par des lésions de sclérose remontant au-dessus des coudes et des genoux et pouvant intéresser le tronc [6] ; les formes cutanées limitées,

au cours desquelles les lésions de sclérose intéressent les extrémités mais ne remontent pas au-dessus des coudes ou des genoux. [7]

- 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 de vasculopathie caractéristiques de la maladie.
- La place du bilan immunologique est incontournable dans la démarche diagnostique de la sclérodermie du fait de son intérêt diagnostique et également pronostique. [8] La ScS est responsable d'une réduction significative de la survie, en particulier dans les formes diffuses au cours desquelles les atteintes viscérales sont plus fréquentes [9]. Les PID et l'HTAP constituent actuellement les deux premières causes de décès au cours de la ScS. [10].

Notre étude a pour objectif principal de déterminer le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la sclérodermie systémique chez les patients du service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech dans une période allant de Janvier 2010 au Décembre 2021, et le comparer aux données de la littérature.



---

# MATERIELS ET METHODES

---



## **I. Type de l'étude**

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

### **1. Lieu**

- Service de Médecine Interne du CHU Mohammed VI de Marrakech

### **2. Durée**

– L'étude a inclus les patients colligés durant une période de 12 ans (de janvier 2010 à décembre 2021).

## **II. Population cible**

### **1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans l'étude :

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

### **2. Critères d'exclusion**

- Patients ne répondant pas aux critères diagnostiques de la Scl systémique ;
- 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  $\geq 9$  est classé comme atteint de sclérodémie systémique. [11]

**Tableau I : Les nouveaux critères ACR/EULAR de classification de la sclérodermie systémique 2013**

Domaines	Critères	Valeur
- -Epaississement cutané des doigts	- Doigts boudinés - Sclérodactylie - Epaississement des doigts des 2 mains s'étendant au-delà des MCP	2 4 9
- -Lésions pulpaire	- Ulcère digital - Cicatrices pulpaire déprimées	2 3
- Télangiectasies	-	2
- Anomalies à la capillaroscopie	-	2
- Atteinte pulmonaire	- HTAP et/ou Pneumopathie interstitielle	2
- Phénomène de Raynaud	-	3
- Auto-anticorps spécifiques de la sclérodermie systémique	Anti-centromères et/ou Anti-topoisomérase I et/ou Anti-RNA polymérase III	3

### III. Paramètres étudiés

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

#### 1. Paramètres cliniques

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

**N.B** : 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 immunofluorescence indirecte (IFI).
- Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles : comprenant les anticorps anti-centromères, anti-topo-isomérase I (anti-Sc170), anti-RNP, anti-PM-Scl, anti-SSA et anti-SSB.
- Les anticorps anti-DNA natifs
- Autres anticorps en fonction des pathologies associées : facteur rhumatoïde, Anticorps anti-CCP, ANCA, anticorps anti-phospholipides.

## **4. Modalités thérapeutiques**

La prise en charge est axée sur les traitements symptomatiques des différentes atteintes viscérales et les traitements de fond proposés en fonction du type de la présentation clinique et de sa gravité.

La surveillance de la ScS est à la fois clinique, biologique et radiologique. En tenant compte du profil individuel de la maladie et de son évolutivité.

## **5. Evolution**

L'évolution favorable est définie par l'amélioration des signes cliniques (Sclérose cutanée, Dyspnée, arthralgies...), et paracliniques (biologiques, radiologiques et EFR), d'activité de la maladie, permettant de poursuivre le même traitement, ou de le diminuer.

L'évolution défavorable est définie par la non amélioration (voir l'aggravation de la maladie), nécessitant le recours à une autre modalité thérapeutique.

## **IV. Saisie et analyse des données**

Les données, saisies manuellement à partir des dossiers des patients, sont validées puis consignées dans un fichier Microsoft Excel. Ce fichier Excel est mis dans un format apte au traitement statistique par le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Science).

Outre la construction de graphs et de tableaux, il est essentielle de calculer les moyennes, et les pourcentages.

Le calcul des moyennes s'applique aux variables quantitatives, et des pourcentages concerne les variables qualitatives.

## **V. Considérations éthiques**

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





## RESULTATS

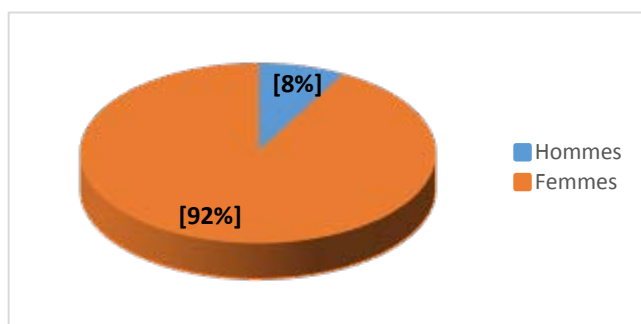


## I. Données épidémiologiques :

Le nombre de patients répondant aux critères d'inclusion était de 109.

### 1. Répartition selon le sexe :

Notre série est composée de 100 femmes (soit 92%) et 9 hommes (soit 8%) présentant un sexe ratio femme/homme de 11 (figure 1).

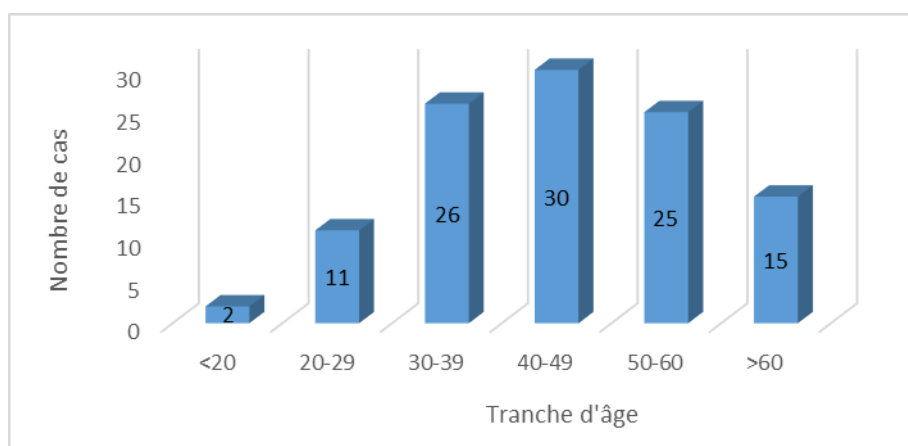


**Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe**

### 2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic était de 45 ans, avec des extrêmes de 17 et 80 ans.

La répartition par tranches d'âges avait montré un pic de fréquence entre 40 et 49 ans (figure2).



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

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

L'origine urbaine représentait 78 % des cas (n=85), et l'origine rurale 22% (n=24) (Figure3).

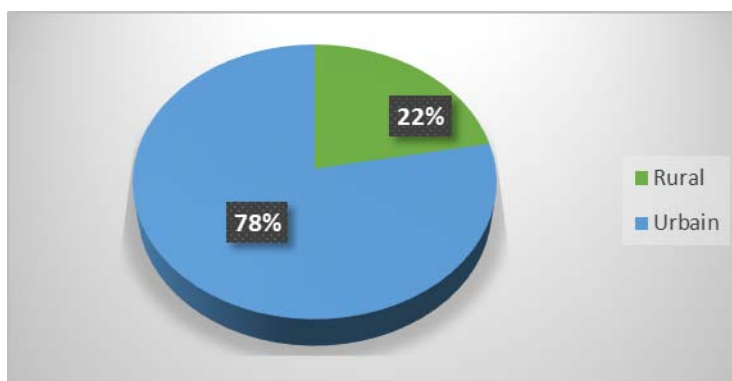


Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine géographique

### 4. Activité professionnelle :

Les femmes au foyer représentaient la majorité des cas retenus à raison de 92 % (n=100), Les fonctionnaires représentaient 6 % (n=7), les autres métiers étaient moins fréquents (2%). On n'avait relevé aucun cas d'exposition professionnelle particulière dans notre série.

### 5. Les antécédents :

#### 5.1 Les antécédents personnels

Dans notre série nous avons noté les antécédents suivants :

Tableau II : Les antécédents personnels chez les patients de notre série

Antécédent	Nombre de cas	Pourcentage
HTA	16	15 %
Diabète	12	11 %
Hypothyroïdie	7	6.4 %
Goitre	2	1.8 %
Fausse couche	2	1.8 %
Rectocolite hémorragique	1	0.9 %
Ostéosarcome	1	0.9 %

**5.2 Cas similaires dans la famille :**

La sclérodémie était relevée chez la famille dans 3 cas de notre série (3 familles différentes), 1 était une fille et 2 étaient des sœurs.

**II. Données cliniques :**

**1. Délai de consultation :**

La durée moyenne d'évolution avant la première consultation était de 5.2 ans, avec des délais variant de 3 mois à 20 ans.

**2. Motif de consultation :**

Le motif de consultation majoritaire était la sclérose des doigts, et elle était associée à des polyarthralgies et/ou un phénomène de Raynaud dans 80% des cas.

**3. Manifestations cliniques :**

Les différentes atteintes systémiques relevées dans notre étude étaient 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	109	100 %
Atteinte ostéo-articulaire	88	80.7 %
Phénomène de Raynaud	82	75 %
Atteinte respiratoire	76	69 %
Atteinte digestive	61	56 %
Atteinte cardiaque	22	20 %
Atteinte musculaire	18	16.5 %
Atteinte rénale	12	11 %
Atteinte neuro-psychiatrique	10	9 %

**3.1 Atteinte dermatologique :**

L'atteinte dermatologique était retrouvée chez la totalité des patients, dominée par la sclérose cutanée et la sclérodactylie (Tableau IV).

**Tableau IV : Manifestations cutanées retrouvées dans notre série**

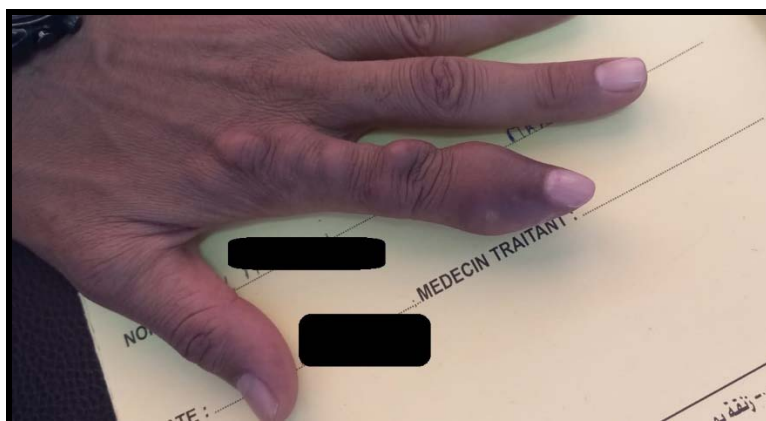
Manifestations cutanées	Nombre	Pourcentage %
Sclérose cutanée	109	100 %
↳ Limitée	74	67 %
↳ Diffuse	36	33 %
Sclérodactylie	87	80 %
Cicatrices pulpaire déprimées	22	20 %
Ulcères digitaux	20	18 %
Télangiectasies	18	16 %
Calcifications sous cutanées	2	1.8 %



**Figure 4 : Sclérodactylie, des cicatrices déprimées et troubles de pigmentation chez un de nos patients**



**Figure 5 : Cicatrice d'ulcère digital au niveau du pouce**



**Figure 6 : Calcifications sous cutanées au niveau de l'index**



**Figure 7 : Calcifications sous cutanées au niveau du coude**



**Figure 8 : Télangiectasies faciales chez une patiente de notre série**

### 3.2 Atteinte ostéo-articulaire :

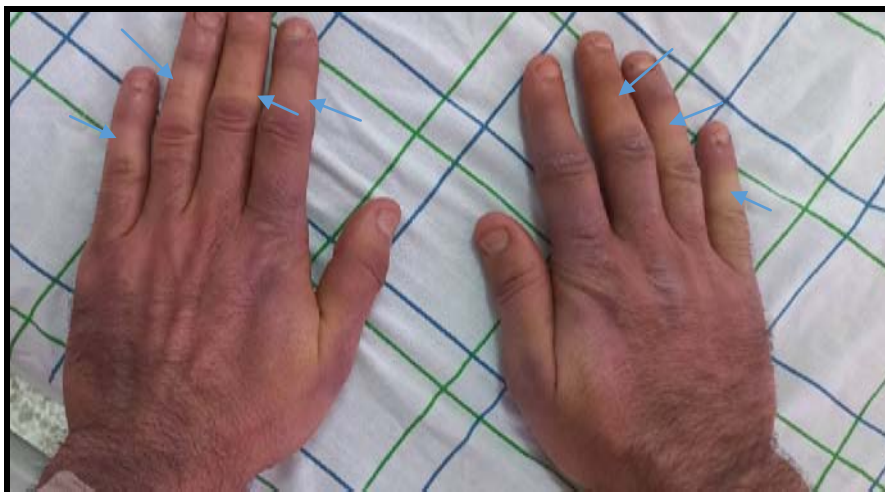
Les manifestations ostéo-articulaires étaient présentes chez 88 patients soit 80.7 % des cas. (Tableau V), dominées par les arthralgies (inflammatoires et mixtes) et les arthrites de type périphérique, touchant les petites et moyennes articulations, associées à une raideur articulaire dans 22 % des cas (n=24). L'atteinte axiale était observée chez 17 % des cas (n=15) dominée par l'arthrose et l'ostéoporose.

**Tableau V : Manifestations ostéoarticulaires retrouvées dans notre série**

Manifestations Articulaires	Nombre	Pourcentage %
Arthralgies/Arthrites	88	80.7 %
↳ Périphériques	88	100 %
↳ Axiales	15	17 %
Raideur articulaire	24	22 %
Rétractions digitales	20	18 %
Doigts boudinés	17	15 %
Déformations articulaires des doigts	6	5 %

### 3.3 Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud était présent chez 82 patients, soit 75 % des cas, touchant essentiellement le membre supérieur sans épargner les pouces, Il était unilatéral chez un cas, et touchant les membres inférieurs dans 5 cas.



**Figure 9 : Phénomène de Raynaud à la phase syncopale**



**Figure 10 : Phénomène de Raynaud à la phase asphyxique**

### **3.4 Atteinte respiratoire :**

Les manifestations cliniques de l'atteinte respiratoire de la ScS étaient présentes chez 76 patients (soit 69 %).

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

Manifestations cliniques	Nombre	Pourcentage %
Dyspnée d'effort	70	64 %
Toux chronique	47	43 %
Douleurs thoraciques	15	13 %
Hémoptysies	2	1.8 %
Râles crépitants	41	37 %



### **3.5 Atteinte cardiaque :**

Les manifestations cliniques de l'atteinte cardiaque (en dehors de la dyspnée d'effort) étaient retrouvées chez 22 patients, soit 20% des cas (Tableau VII).

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

<b>Manifestations cliniques</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
Signes d'insuffisance cardiaque droite	9	8.2 %
Syncopes / lipothymies	8	7.3 %
Palpitations	4	3.6 %
Eclat de B2 au foyer pulmonaire	4	3.6 %

### **3.6 Atteinte digestive :**

Les signes digestifs étaient présents chez 61 patients, soit 56 % des cas (Tableau VIII).

Les manifestations étaient dominées par le RGO, retrouvé chez 30 patients (27.5 %), suivi de la dysphagie, présente chez 26 patients (23.8 %), intéressant principalement les aliments solides.

Les troubles de transit étaient notés chez 13 patients (12 %) à type de ralentissement chez 6 patients (5.5%), d'accélération chez 5 patients (4.6%), et d'alternance entre les deux chez 2 patients (1.8%).

**Tableau VIII : Manifestations Digestives retrouvées chez les patients de notre série**

<b>Manifestations cliniques</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage %</b>
RGO	30	27.5 %
Dysphagie	26	23.8 %
Epigastalgies	25	23 %
Trouble de transit	13	12 %
Dénutrition	5	4.5 %
Hématémèse	1	0.9 %
Prolapsus rectal	1	0.9 %

**3.7 Atteinte Rénale :**

Cliniquement elle se traduit par l'apparition d'une hypertension artérielle chez 12 cas (11%), une protéinurie positive à la bandelette urinaire chez 9 cas (8.2%) et des Œdèmes des membres inférieurs chez 4 cas (3.6%).

**3.8 Atteinte musculaire :**

Les manifestations musculaires étaient retrouvées chez 18 patients (16.5 % des cas), dominées par les myalgies et les faiblesses musculaires.

L'examen clinique avait mis en évidence un syndrome myogène dans 8 cas (7.3 %).

**3.9 Atteinte neuro-psychiatrique :**

Présente chez 10 patients, soit 9 % des cas, était comme suit :

- Neuropathie périphérique axonale sensitivomotrice des 4 membres chez 5 cas (4.58 %).
- Signes d'irritation pyramidale (ROT vifs ++) chez 2 cas (1.8 %).
  - Compression du plexus brachial chez 1 cas (0.9 %).
- Trouble dépressif majeur nécessitant un traitement antidépresseur dans 2 cas (1.8 %)

**III. Données para-cliniques :**

**1. Imageries et explorations :**

**1.1 Radiographie des mains :**

La radiographie des mains, réalisée chez 44 patients, avait objectivé des anomalies dans 35 cas (80%) (Tableau 9).

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

<b>Anomalies Radiologiques</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
Déminéralisation épiphysaire en bande	26	60 %
Acro-ostéolyse	13	30 %
Calcifications sous cutanées	2	4.5 %



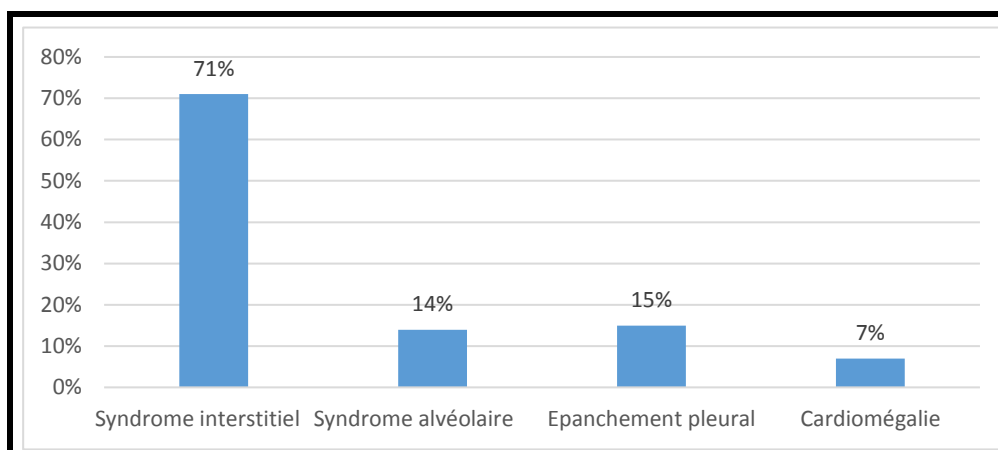
**Figure 11 : Radiographie de la main montrant une calcinose sous cutanée au niveau  
l'index**



**Figure 12 : Radiographie montrant une calcinose sous cutanée du coude**

**1.2 Radiographie thoracique :**

Réalisée chez 90 patients, la radiographie standard s'est révélée anormale chez 68 patients, soit 75 % des cas. Le détail des lésions radiologiques est rapporté dans la Figure 13.



**Figure 13 : Anomalies de la radiographie thoracique dans notre série**



**Figure 14 : Radiographies thoraciques montrant un syndrome interstitiel diffus bilatéral**

### **1.3 Tomodensitométrie (TDM) thoracique :**

Chez les 95 patients ayant bénéficié de la TDM thoracique, celle-ci s'était révélée anormale dans 72 cas, soit 75%. Les lésions retrouvées étaient dominées par la pneumopathie interstitielle, observée chez 61 patients (soit 64% des résultats), et la fibrose pulmonaire chez 33 cas (soit 35%) (Figure 15).

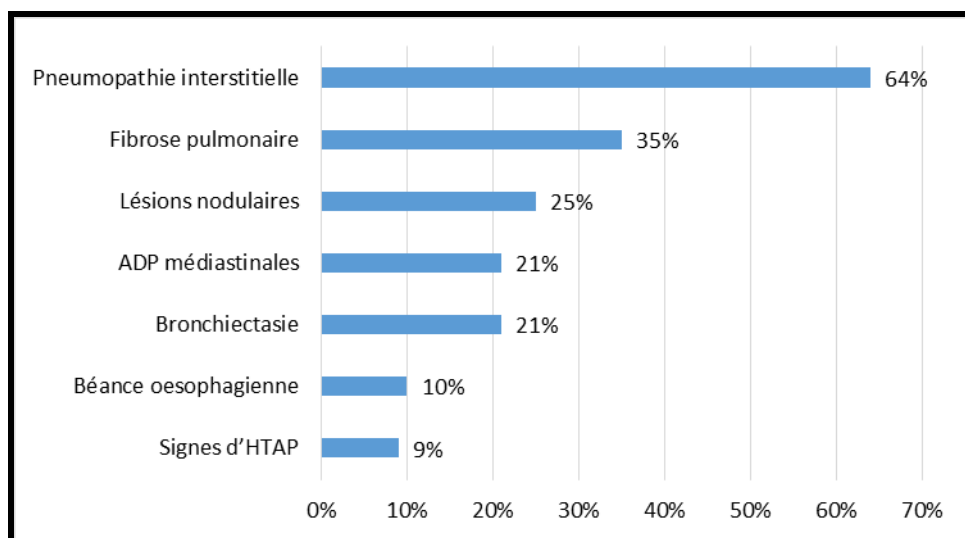


Figure 15 : Anomalies de la tomodensitométrie thoracique dans notre série

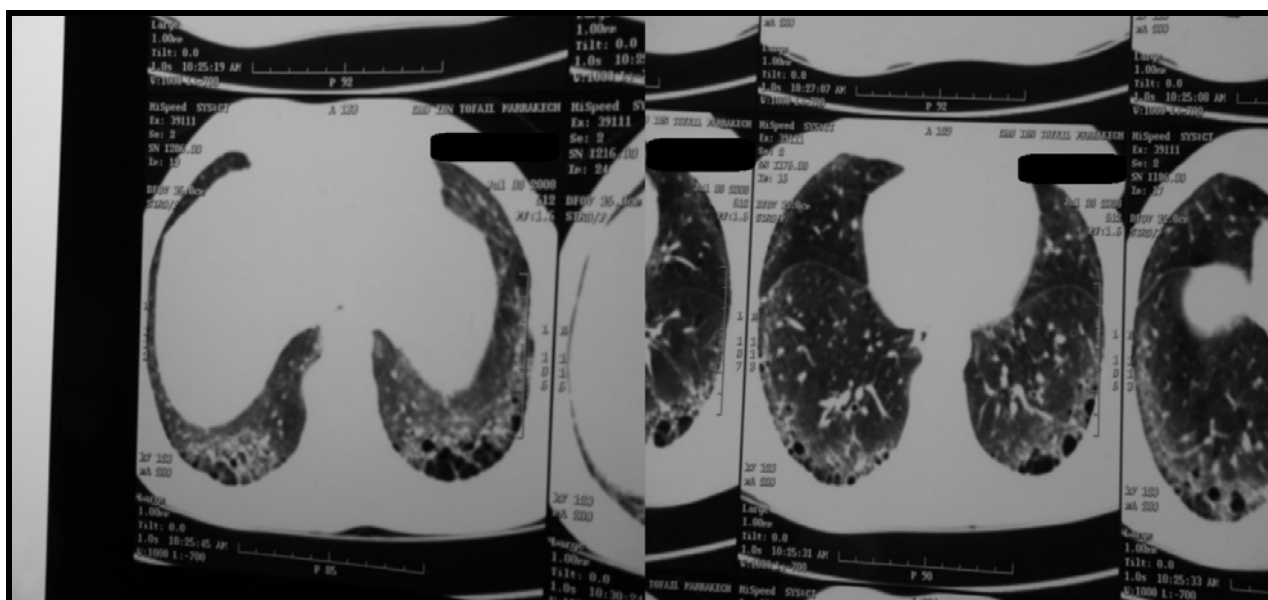


Figure 16 : TDM thoracique montrant une fibrose pulmonaire des bases

**1.4 Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :**

Réalisées chez 60 patients, les explorations fonctionnelles respiratoires se révélaient anormales dans 42 cas, soit 70% des cas.

Le syndrome restrictif représentait l'anomalie principale, observée chez 33 patients (55%).

La CPT moyenne était de 65 %, variant entre 23 % et 77 %.

La plethysmographie avait mis en évidence une distension thoracique chez 20 patients (par mesure des volumes pulmonaires).

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

Anomalies retrouvées	Nombre de résultats positifs	Pourcentage %
Syndrome restrictif	33	55 %
→ Modéré	24	76 %
→ Sévère	8	24 %
Syndrome obstructif	8	13 %
Distension thoracique	20	33 %

**1.5 L'électrocardiogramme (ECG) :**

L'ECG, réalisé chez 30 patients, avait révélé des anomalies chez 16 cas (soit 53 %) (Tableau 11).

Les troubles de conduction étaient notés chez 6 patients (20 %). Ces troubles étaient à type de bloc de branche (droit ou gauche) observé chez 3 patients et de bloc auriculoventriculaire chez 3 patients.

Les troubles de rythme étaient notés chez 5 patients (16 %), à type d'extrasystole ventriculaire (3 cas), d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (1 cas) et de flutter auriculaire (1 cas).

**Tableau XI : Anomalies électrocardiographique chez les patients de notre série**

Anomalies de l'ECG	Nombre de cas	Pourcentage %
Troubles de conduction	6	20 %
Trouble de rythme	5	16 %
Hypertrophie ventriculaire gauche	4	13 %
Syndrome coronarien aigu	1	3 %

**1.6 L'échocardiographie :**

L'échocardiographie a été réalisée chez 95 patients, montrant des anomalies chez 28 d'entre eux, soit 29.4 % des cas (Tableau XII).

L'HTAP était l'anomalie la plus fréquente, mise en évidence chez 15 patients (15.7 %).

Des valvulopathies ont été mises en évidence chez 6 patients, une insuffisance tricuspide minime (2 cas), insuffisance mitrale (2 cas), un rétrécissement aortique modéré (1 cas) et un rétrécissement mitral (1 cas).

**Tableau XII : Anomalies de l'échocardiographie chez les patients de notre série**

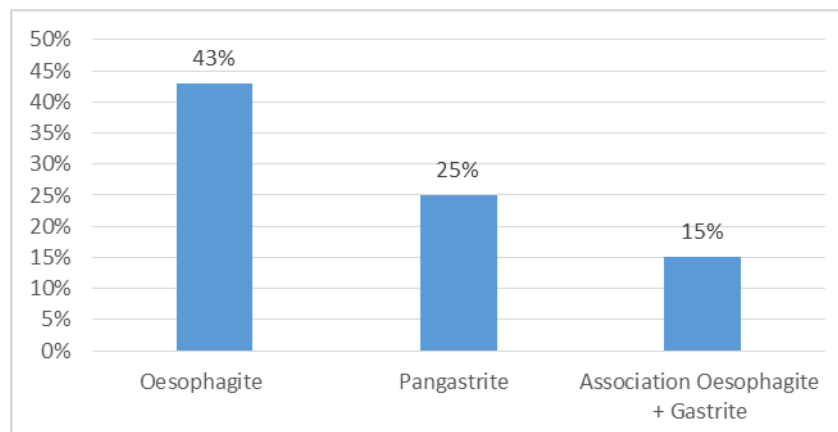
Anomalies retrouvées	Nombre de cas	Pourcentage %
HTAP	15	15.7 %
Diminution de la FEVG	10	10.5 %
Valvulopathies	6	6.3 %
Epanchement péricardique	4	4.2 %
Cardiomyopathie :	7	7.3 %
↳ Dilatée	5	(5.3 %)
↳ Hypertrophique	2	(2.1 %)

**1.7 Le cathétérisme cardiaque droit :**

Le cathétérisme cardiaque droit a été réalisé chez 2 patients, montrant une HTAP à 70 et 90 mmhg respectivement.

### 1.8 La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) :

Réalisée chez 32 patients, a révélé des anomalies chez 26 cas (soit 23 %).



**Figure 17 : Résultats de la FOGD dans notre série**

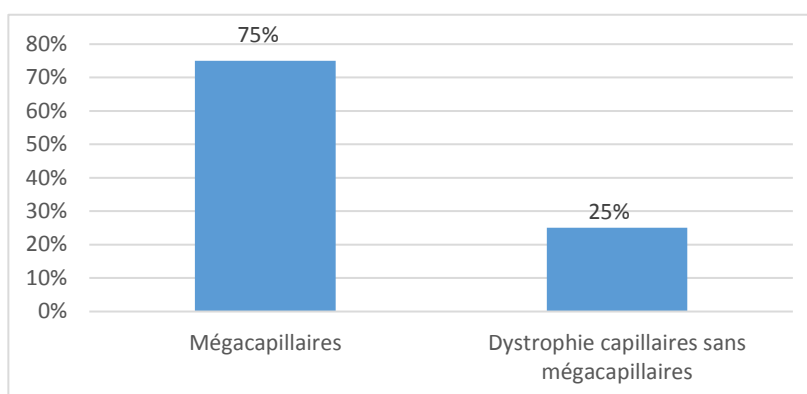
### 1.9 La manométrie œsophagienne :

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié de la manométrie œsophagienne, permettant de mettre en évidence une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage.

### 1.10 La capillaroscopie péri-unguéale

La capillaroscopie péri-unguéale, réalisée chez 12 patients, s'est révélée anormale dans tous les 12 cas.

Un aspect compatible avec la sclérodémie systémique a été retrouvé dans 9 cas, soit 75 % des patients chez qui cet examen a été réalisé.



**Figure 18 : Résultats de la capillaroscopie dans notre série**



## 2. Bilans biologiques :

### 2.1 L'hémogramme :

L'hémogramme a été réalisé chez tous nos patients, objectivant une anomalie dans 53 cas (48.6 %).

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

Anomalies retrouvées	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie hypochrome microcytaire	42	38.5 %
Anémie normochrome normocytaire	7	6.4 %
Leucopénie	5	4.5 %
Thrombopénie	4	3.6 %
Hyperleucocytose	10	9 %

### 2.2 Bilan inflammatoire :



La vitesse de sédimentation (VS) était élevée chez 66 de nos patients (60.5 % des cas) avec une valeur moyenne de 68mm à la première heure.

Une élévation de la CRP a été notée chez 57 patients (52 %) de notre série, avec une valeur moyenne de 42.3 mg/l.

### 2.3 Bilan Rénal :

Un bilan rénal a été réalisé chez la totalité de nos patients, objectivant 12 cas d'atteinte rénale soit 11 % des cas, dont 1 avait une crise rénale sclérodermique et 8 une insuffisance rénale chronique.

**Tableau XIV : Anomalies du bilan rénal retrouvées chez les patients de notre série**

Anomalies retrouvées	Nombre de cas	Pourcentage
Protéinurie de 24h positive	9	8.2 %
 > 1g	5	4.6 %
 > 3g	4	3.6 %
Elévation de l'urée/créatinine	8	7.3 %
Diminution du DFG	8	7.3 %

La Ponction biopsie rénale avait révélé un aspect de Glomérulo-sclérose chez 4 patients (soit 3.6% de notre série).

#### **2.4 Autres bilans biologiques :**

Le dosage de la CPK réalisé chez 36 patients, s'est révélé anormale dans 16 cas (44.4 %) avec des valeurs allant de 3 à 10 fois la normale (280 UI/L).

Le bilan hépatique était perturbé dans 9 cas (8.2 %) mettant en évidence une cytolysé hépatique isolée dans 5 cas (4.6%), et une association cytolysé et syndrome de cholestase biologique chez 4 cas (3.6%).

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

Le bilan thyroïdien avait révélé 7 cas (6.4 % de notre série) d'hypothyroïdie d'origine périphérique.

### **3. Bilans immunologiques :**

#### **3.1 Les anticorps antinucléaires :**

La recherche des AAN par immunofluorescence indirecte, réalisée chez 90 de nos patients, s'est révélée positive chez 75 d'entre eux, soit 83.3 % des cas. Le titre des AAN est déterminé chez 64 patients.

Les différents aspects d'AAN observés et leur titre sont rapportés dans les tableaux XV–XVI ci-dessous.

**Tableau XV : Aspects des anticorps antinucléaires retrouvés dans notre série**

<b>Aspect</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage %</b>
Moucheté	28	31 %
Homogène	13	14.4 %
Nucléolaire	12	13.3 %
Centromérique	2	2.2 %
Mixte	20	22.2 %

**Tableau XVI : Titre des anticorps antinucléaires retrouvés dans notre série**

Titre	Nombre	Pourcentage %
1/160	10	15.6 %
1/320	11	17 %
1/640	15	23.4 %
1/1280	26	40.6 %
1/2560	2	3 %

### 3.2 Les Anticorps anti antigènes solubles (Anti-ENA) :

La fréquence des auto-anticorps anti-ENA retrouvés sont rapportées dans le tableau suivant :

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

Bilan	Nombre de test	Résultats positifs	Pourcentage % dans toute la série
Anti-Scl 70 (anti-topoisomérase1)	82	32	29.3 %
Anti-centromères	50	4	3.6 %
Anti PM-Scl	26	2	1.8 %
Anti RNP	54	12	11 %
Anti SSA	75	23	21.1 %
Anti SSB	72	5	4.5 %
Anti-Sm	37	6	5.5 %
Anti-histone	20	1	0.9 %

### 3.3 Autres auto anticorps :

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

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

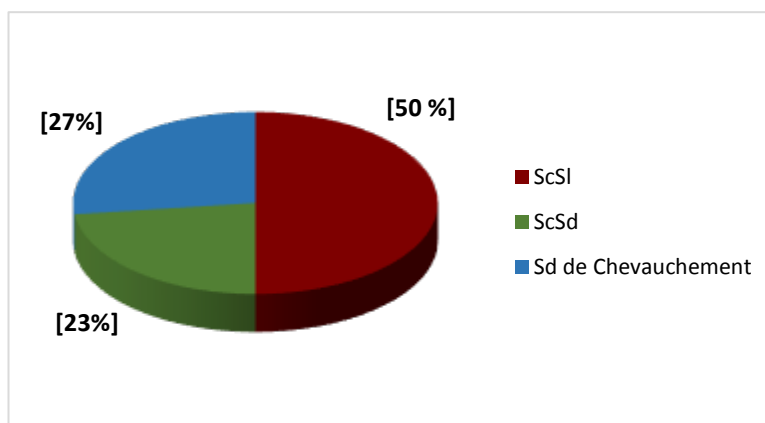
Bilan	Résultats positifs	Pourcentage %
Anti-DNA natifs	12	11 %
Facteur Rhumatoïde	4	3.6 %
Anti CCP	1	0.9 %
ANCA	1	0.9 %

#### IV. Les données Diagnostiques :

##### 1. Répartition selon la forme clinique :

Les patients étaient répartis comme suit (Figure 19) :

- 25 patients étaient atteints de la forme systémique diffuse, soit 23 % des cas.
- 54 patients étaient porteurs de la forme systémique limitée, soit 50 % des cas.
- 30 patients étaient porteurs d'un syndrome de chevauchement avec au moins une autre connectivite, soit 27 %.



**Figure 19 : Répartition selon la forme clinique**

## **2. Association avec d'autres maladies auto-immunes :**

L'association de la sclérodermie systémique à une autre maladie auto-immune (MAI) était notée chez 35 patients, soit 32 % des cas (avec association possible de plus d'une MAI chez le même patient). Le tableau 19 rapporte la fréquence des MAI retrouvées dans notre échantillon.

**Tableau XIX : Maladies auto-immunes associées à la sclérodermie dans notre série**

<b>Maladie auto immune</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Lupus érythémateux systémique	15	13.8 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	10	9.2 %
Polyarthrite rhumatoïde	6	5.5 %
Dermato/polymyosite	6	5.5 %
Cholangite biliaire primitive	3	2.75 %
Rhumatisme Psoriasique	2	1.8 %
Rhumatisme Articulaire aigu	2	1.8 %

## V. Prise en charge thérapeutique :

Le tableau XX résume les principales modalités thérapeutiques utilisées chez les patients de notre série.

**Tableau XX : Les différentes modalités thérapeutiques utilisées chez les patients de notre série.**

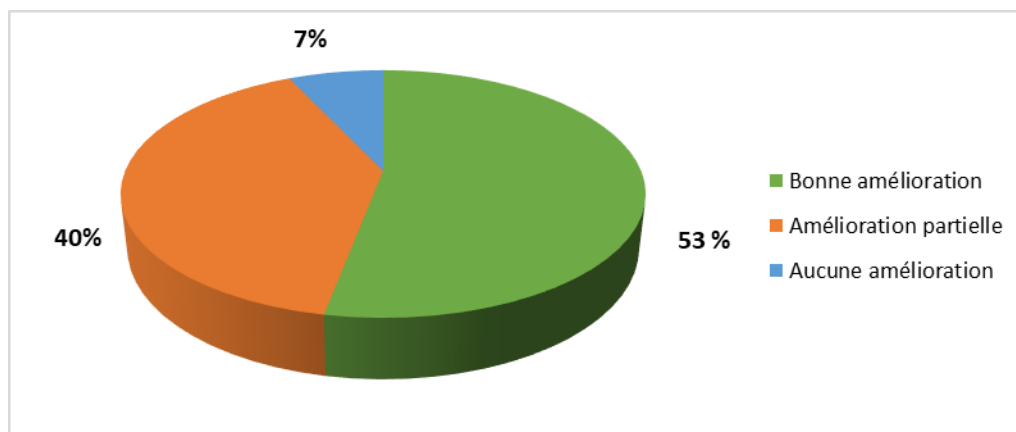
Traitement utilisé	Nombre de cas	Pourcentage %	Indication
Corticothérapie orale	73	67 %	Atteinte articulaire et musculaire
Bolus de Cyclophosphamide (Endoxan)	41	37.6 %	Formes graves pulmonaire ou cardiaque, ou en cas de rechute
Azathioprine	11	10 %	Relais oral dans les formes graves
Méthotrexate	28	25.6 %	Atteinte cutanée diffuse et articulaire
Colchicine	90	82.5 %	Atteinte cutanée et articulaire
Inhibiteurs calciques	55	50.4 %	Phénomène de Raynaud Et certains cas d'HTAP
Iloprost en IV	6	5.5 %	Phénomène de Raynaud avec ischémie digitale ou ulcération
Naftidrofuryl (Praxilène) per os	13	12 %	Traitement oral chez les formes avec phénomène de Raynaud
Anti-agrégant plaquettaire (Aspirine)	18	16.5 %	Prévention de l'ischémie digitale
Inhibiteurs de pompe à protons (IPP)	27	25 %	Manifestations digestives
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	11	10 %	Dans les atteintes rénales
Diurétique	8	7.3 %	Dans les atteintes cardiaques
Sildénafil	2	1.8 %	Dans des cas d'HTAP
Macitentan (OPSUMIT)	2	1.8 %	Dans des cas d'HTAP

## VI. Evolution :

### 1. La réponse au traitement initial :

Parmi les 109 patients de notre série :

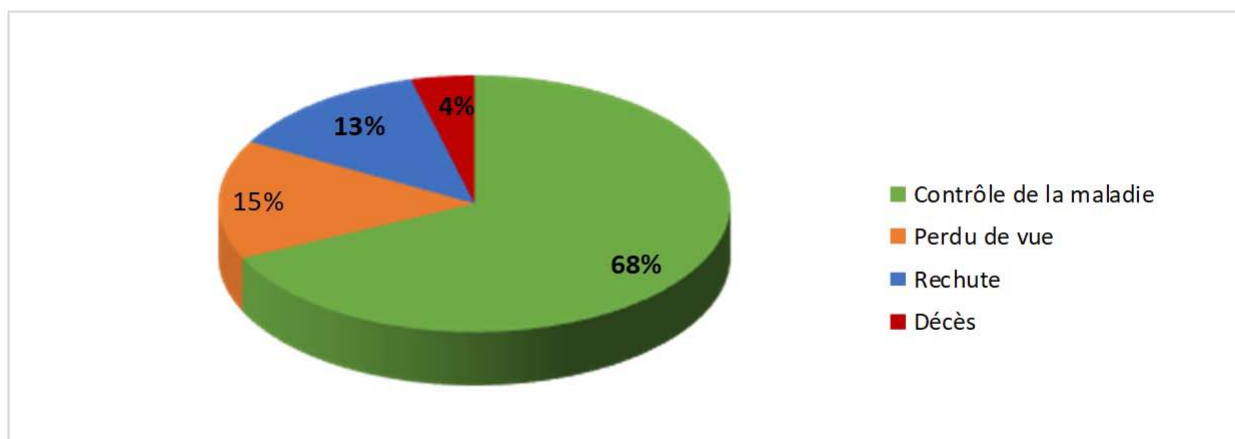
- 58 cas (53 %) ont bien répondu aux traitements instaurés (Bonne amélioration cutanée, articulaire et respiratoire), sur le plan clinique et paraclinique (TDM, EFR, Echocardiographie)
- 43 cas (40%) ont présenté une persistance de lésions actives (Amélioration partielle), notamment les atteintes cardiaques, rénales et respiratoire (la fibrose pulmonaire)
- 8 cas (7 %) ont rapporté aucune amélioration voire une aggravation des symptômes.



**Figure 20 : Réponse au traitement initial chez nos patients**

### 2. L'évolution et suivie :

- La majorité des patients ont été vus régulièrement en consultation avec un suivi moyen de 10 mois.
- Le recul évolutif moyen calculé était de 5.7 années.
- La cause du décès était : une insuffisance respiratoire chez 3 cas, une crise rénale sclérodermique chez 1 cas et une insuffisance cardiaque chez 1 cas.
- Le résumé de l'aspect évolutif chez les patients de notre série est présenté dans la figure 21.



**Figure 21 : Répartition des patients de notre série selon leur évolution**





# DISCUSSION



## I. Histoire de la sclérodémie systémique :

Les premiers cas de la sclérodémie semblent remonter à l'antiquité, les descriptions variaient d'un patient à l'autre et 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 sclérodémie 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... ».[12]

Galeno (131–210 BC) aurait également pu reconnaître cette pathologie « dès que le patient se déshabille, par sa pâleur .....par 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 [13]. D'une autre part, Oribasius (325–403 AD), Aetius d'Amida (6ème siècle AD), Paulus Aegineta (625–690 Ad) et Avicenne (980–1036 Ad) ont aussi décrit des patients avec des atteintes cutanées compatibles avec la sclérodémie. D'autres descriptions ont été également rapportées par Zacutus Lusitanus en 1634 et Diemerbroek en 1660. [14]

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 [15]. 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, « Skéléme » 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. [14]

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. [16]

En 1924, Matsui a été le premier à mettre le point sur les manifestations systémiques de la Sclérodermie en décrivant en détail les atteintes pulmonaires, œsophagiennes et rénales chez 5 patients, suivi de Ehrmann et Brunauer (1931) qui ont reconnu que la sclérodermie 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 sclérodermie systémique progressive, lorsque Goetz a présenté une revue détaillée des atteintes viscérales de cette maladie. [17]

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 sclérodermie systémique. [18] [19] [20] [21]

## II. Les critères de classification de la sclérodermie systémique :

Les premiers critères de **classification** de la sclérodermie systémique ont été proposés par L'association des rhumatologues américains (anciennement ARA, devenue ACR) en 1980 (tableau XXI). Le but des auteurs était de proposer des critères **à haute spécificité** permettant de définir les patients à inclure dans les études de la ScS, de classer les différentes formes cliniques, mais surtout de distinguer cette maladie des autres connectivites et des différentes entités qui lui sont similaires (morphee, fasciite éosinophile, réaction greffon contre hôte, etc.) même au prix **d'une baisse de la sensibilité**. [22]

**Tableau XXI : critères de classification de l'ARA 1980 :**

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

Les deux formes de la sclérodermie systémique, diffuse et localisée ont été définies la première fois par Leroy et al en 1988, tout en mettant en évidence leurs caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques. [23]

Le syndrome de CREST, acronyme pour calcinose, syndrome de Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies, 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 ces symptômes dans les formes diffuses** [24], 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 sclérodermie, 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 a 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 [25], suivi dans la même année par la proposition des critères de Leroy et Medsger [26] pour la sclérodémie débutante, incluant la sclérodémie sine scleroderma (tableau XXII).

**Tableau XXII : critères de classification Leroy et Medsger 2001**

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

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 ont été proposées par la suite, notamment les critères de Maricq et Valter et de Davis et Fritzler 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 « 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. [27] [28]

### **III. Physiopathologie :**

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

#### **1. Dysfonctionnement endothélial dans la sclérodermie 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 sclérodermique, l'HTAP, la dysfonction myocardique et l'ectasie vasculaire antrale gastrique. [29]

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 vasculogènesè). Son étiologie reste inconnue, cependant plusieurs facteurs ont été incriminés : génétiques, toxiques, infectieux, auto-immunes et métaboliques. [30]

##### **a) Anomalies fonctionnelles :**

Suite à leur activation, les **CE sécrètent des cytokines pro-inflammatoires**, déclenchant la 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 (responsable de la production des autoanticorps) et des macrophages. [31]

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 réactives de l'oxygène (FRO), perpétuant les lésions endothéliales. L'endothéline 1, en plus de son rôle de vasoconstricteur puissant 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 chez les patients atteints de la SSc, explique sa place comme cible thérapeutique. [32] [33] [34]

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 [35] et finalement par la capacité des cellules apoptotiques à déclencher les cascades de coagulations via libération du facteur tissulaire [36]. La résultante est une microangiopathie thrombotique avec remodelage vasculaire aberrant, contribuant à l'entretien des phénomènes lésionnels.



**b) 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  $\beta$ ) et leur différenciation en myofibroblastes avec la production excessive de la matrice extracellulaire ont été incriminées dans ce processus. [29]

**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 [37]. 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 induite par les cellules apoptotiques décrite précédemment, induit une réaction auto-immune dirigée contre les CE circulantes [38], ce qui pourrait expliquer le taux diminué de ces dernières chez les patients atteints de ScS –même à un stade précoce– [39], 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.

### **a) Les lymphocytes T :**

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

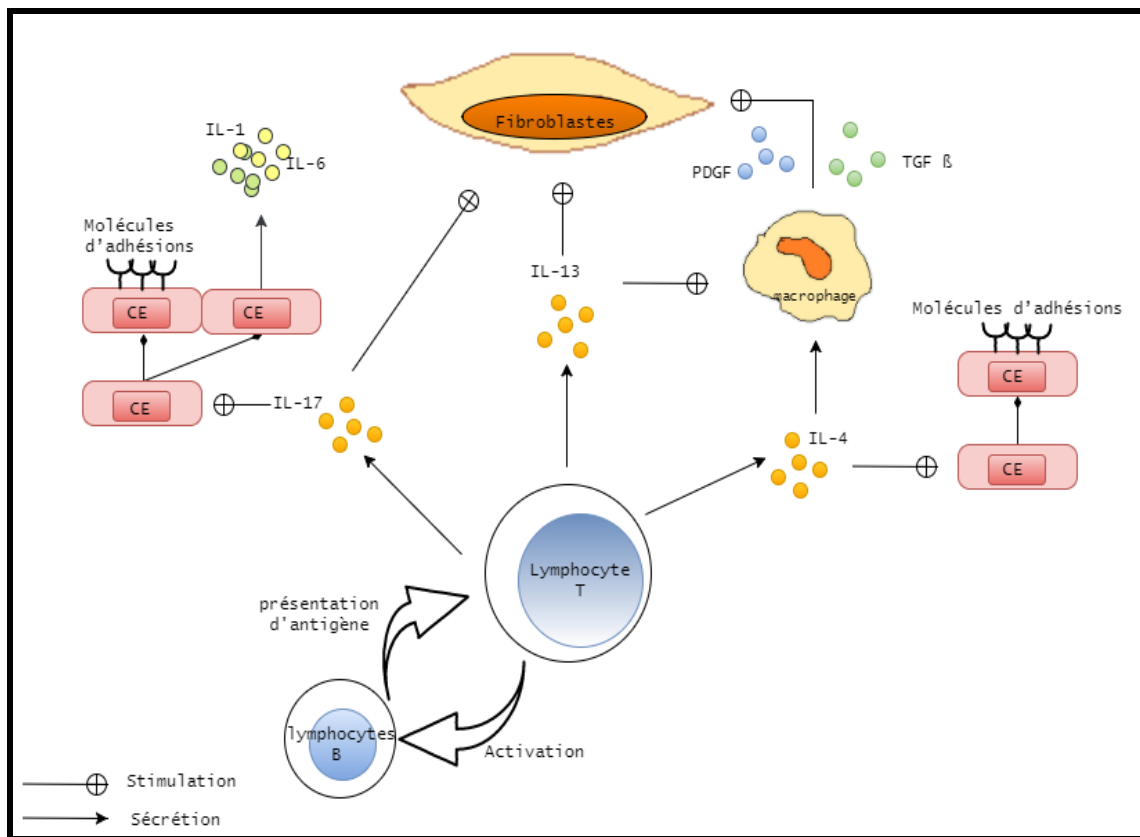
- ✓ Activation non-spécifique : via sécrétion des cytokines, décrite précédemment.
- ✓ Activation spécifique : par le biais de reconnaissance antigénique, mise en évidence par prolifération oligoclonale des lymphocytes T dans la peau de patients [40]. La nature de l'antigène responsable n'est pas confirmée, 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. [41]

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 [42] :

- 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  $\beta$ ).
- 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. [41]

En plus de leur action sur les macrophages et les cellules endothéliales, Les lymphocytes T interviennent aussi dans l'activation des lymphocytes B. (voir Figure 22)



**Figure 22 : Les rôles du lymphocyte T dans la sclérodémie systémique**

### **b) Lymphocytes B :**

Les mécanismes de l'activation des lymphocytes B ne sont pas encore 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 ) 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. [43] [44]

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 polymérase, 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. [45]

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

- **Stimulation des fibroblastes** : par les anticorps anti-fibrilline (facilitaion de la sécrétion du TGF  $\beta$ ) et anticorps anti-fibroblastes (via production IL-1 et IL-6). [46]
- **Inhibition de la dégradation** de la matrice extracellulaire par les anticorps anti-MMP. [47]

### c) 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  $\beta$ , PDGF et la MCP-1. (Voir tableau XXIII)

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.

Les mastocytes peuvent intervenir également avec la sécrétion de l'histamine et IL-4 qui peuvent participer au processus fibrotique. [48]

### **3. Fibrogénèse au cours de la sclérodémie systémique :**

La fibrose est la 3<sup>ème</sup> anomalie clé de la ScS. Elle est caractérisée par l'accumulation des composants de la matrice extracellulaire, notamment celle du collagène, responsable de l'altération de l'architecture des différents organes, dont les tissus se trouvent remplacés par un tissu conjonctif rigide, compromettant leur fonction et vitalité. [49]

#### **a) Les fibroblastes :**

Les fibroblastes sont les cellules principales du tissu conjonctif, ils assurent la **production et dégradation des protéines de la matrice extra cellulaire**, Ils prennent part dans la **réponse inflammatoire** par la synthèse des molécules d'adhésions et stimulation de la sécrétion des cytokines, leur différenciation en myofibroblaste permet de **libérer le TGF  $\beta$**  qui est un acteur important dans la fibrogénèse [50]. Non seulement les fibroblastes sont les cibles d'actions 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. [48]

#### **a.1 Facteurs extrinsèques :**

Le TGF  $\beta$  occupe une place importante dans aussi bien dans la fibrogénèse physiologique (réparation tissulaire) que pathologique (la sclérodémie systémique et autres maladies fibrosantes) [51]

Synthétisé par les fibroblastes, les lymphocytes T et les CE, le TGF  $\beta$  assure l'activation des fibroblastes et la sécrétion de nombreuses cytokines, stimulant la synthèse des fibres de collagène [52]. 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. [53]

Autres médiateurs peuvent intervenir dans ce processus (voir tableau XXIV). La fibrogénèse pathologique observée au cours de la sclérodémie peut résulter en partie d'un excès de production de ces médiateurs (PDGF, IL-1, 4,6 et 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). [49]

**Tableau XXIV : Interleukines, facteurs de croissance et chémokines intervenant dans la fibrogènes au cours de la sclérodermie systémique**

Molécules	Cellules sources	Rôles dans la ScS
IL-4	Lymphocytes Th2, Mastocytes	Chimiotactisme et stimulation de la prolifération des fibroblastes Synthèse de collagène Production du TGF- $\beta$ [54]
PDGF	Macrophages, CE, fibroblastes, plaquettes	Stimulation de la synthèse du collagène, de protéoglycane Synthèse de TGF $\beta$ , MCP-1 et IL-6
CTGF	Fibroblastes <u>induit par TGF-<math>\beta</math>, endothéline 1 et l'hypoxie</u> [55]	Stimulation de la synthèse du collagène (phase tardive) Régulation de l'angiogenèse [55]
IL-6	Macrophages, lymphocyte T, fibroblastes	Stimulation de la synthèse du collagène Activation et apoptose des cellules endothéliales [56]
IL-13	Lymphocytes Th2, Mastocytes	Synthèse de collagène via stimulation de la sécrétion TGF $\beta$ [57]
MCP-1	Macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales	Déviations vers profil Th2 [58] Synthèse du collagène via la production du TGF $\beta$ et IL-4 [59]

**a.2 Anomalies intrinsèques :**

In vitro, Les fibroblastes isolés des lésions cutanées chez les patients atteints de sclérodermie 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 [60]. Ceci est dû à :

- Augmentation de l'expression des récepteurs au TGF  $\beta$ . [61]
- Synthèse excessive et **autonome** du CTGF. [62]
- Activation par sécrétion **autocrine** du TGF  $\beta$ . [63]

- 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  $\beta$** . [64]

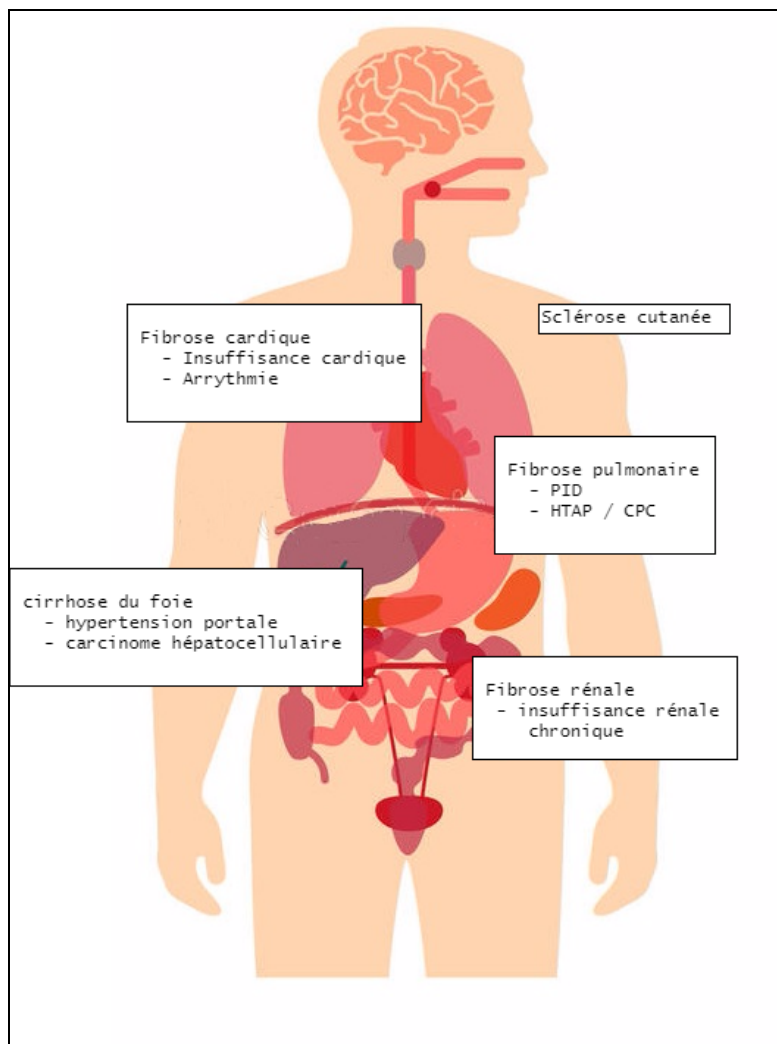
En plus de leur résistance à l'apoptose, les fibroblastes chez les patients atteints de la sclérodermie sont également capables de synthétiser, indépendamment de toute stimulation, plusieurs FRO qui vont à leur tour favoriser la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène. [65] [66]

– **Anomalies de La matrice extracellulaire :**

En plus de son rôle comme réservoir de facteurs de croissances (TGF $\beta$ , CTGF) [49], les anomalies de la synthèse matrice extracellulaire joue également un rôle dans la promotion de la fibrogénese, notamment la baisse du taux des molécules assurant sa dégradation (les MMP) et la hausse de leurs inhibiteurs (les TIMP). [67]

**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 23)



**Figure 23 : 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. [68]

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) que ceux intervenant dans les voies d'activation de l'immunité innée (TLR, apoptose cellulaire), adaptative (interleukines, anticorps exprimés) et la fibrogenèse. [69] [70]

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. [71]

### **2. Les Facteurs environnementaux**

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

**Tableau XXV : facteurs environnementaux incriminés dans la sclérodémie systémique**

	<b>Nom</b>	<b>Publication</b>	<b>Rôles suspectés</b>
<b>Toxiques</b>	Silice	[72] ; [73]	Production des FRO
	Solvants	[74]	Indéterminé
<b>Infectieux</b>	CMV	[75]	Via réaction croisée : - Activation des CE et apoptose - Activation des fibroblastes
	Parvovirus 19	[76]	Indéterminé

### **3. Le rôle de la grossesse :**

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 [77] d'une part, et par la similarité des atteintes cutanées observées les atteintes cutanées observées lors d'une maladie de type greffon contre l'hôte d'une autre part. [78]

La déviation vers un le profile Th2 profibrotique au cours de la grossesse peut renforcer également cette supposition. [79]

## V. Données épidémiologiques

### 1. Incidence et prévalence :

La sclérodermie 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. [3] (Tableau XXVI)

**Tableau XXVI : Prévalence et incidence de la sclérodermie systémique**

Publications	Pays	Critères d'inclusion utilisés	Prévalence (Cas/million)	Incidence (Nouveaux cas/million/an)
Medsgger et Masi 1971 [80]	USA	Spécifique à l'étude	-	2.7
Mayes, et al. 2003 [81]	USA	ACR et CREST	276	21
Furst, et al. 2012 [82]	USA	CIM	135-184	56
Bernatsky, et al. 2009 [83]	Canada	CIM	443	-
Rosa, et al. 2011 [84]	Argentine	ACR + Leroy/Medsgger	296	21.1
Allcock, et al. 2004 [85]	Royaume uni	ACR + Leroy /Medsgger	38	7.2
Le Guern, et al. 2004 [86]	France	ACR + Leroy /Medsgger	158	-
Hoffmann-Vold, et al. 2012 [87]	Norvège	ACR	52-144	-
Roberts-Thomson, et al. 2006 [88]	Australie	ACR + syndrome de chevauchement	232.2	20.4
Tamaki, et al. 1991 [89]	Japon	ACR	38	7.2

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'ARA 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 sclérodermies » et le syndrome de chevauchement.

✎ **Amélioration de la base des 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 d'incidence et de 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 présentaient la majorité avec 92 % contre les 8 % pour les hommes avec un sexe-ratio F/H de 11, se rapprochant de la série de Yacoub, et al. (2012) [90] et similaire à la série du Le Guern, et al. (2004). [86]

Cette prédominance féminine a été mise en évidence dans plusieurs travaux de recherche avec des ratios qui variaient entre 1.5/1 et 14/1. (Tableau XXVII)

**Tableau XXVII : Comparaison de la sex-ratio de la sclérodermie systémique selon les séries**

Publications	Pays	Sexe-ratio
Mayes, et al. 2003 [81]	USA	1.5/1
Furst, et al. 2012 [82]	USA	6.15/1
Bernatsky, et al. 2009 [83]	Canada	5.6/1
Rosa, et al. 2011 [84]	Argentine	17/1
Allcock, et al. 2004 [85]	Angleterre	5.2/1
Le Guern, et al. 2004 [86]	France	11/1
Hoffmann-Vold, et al. 2012 [87]	Norvège	3.8/1
Roberts-Thomson, et al. 2006 [88]	Australie	5/1
Tamaki, et al. 1991 [89]	Japon	14/1
Braham, et al. 2003 [91]	Tunisie	6/1
Yacoub, et al. 2012 [90]	Maroc	10.1/1
Notre série	Maroc	11/1

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 ubiquitaires) agissent, entre autres, sur la maturation des cellules B et l'augmentation de la production des anticorps [92]. La deuxième hypothèse suspecte le rôle de la grossesse d'une part par son action hormonale, renfonçant 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. [77]

### **3. Age :**

L'âge de début de la sclérodermie systémique varie en fonction du sexe et de l'ethnie. Le pic d'incidence survient généralement vers la 5<sup>ème</sup> décennie avec un début plus précoce chez les femmes et les sujets de race noire. [81]

Dans notre série la moyenne d'âge était de 45 variant entre 17 et 80 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 [81–82,90–91].

L'atteinte pédiatrique (la sclérodémie systémique juvénile) est possible mais exceptionnelle. [93]

**Tableau XXVIII : Comparaison de la moyenne d'âge selon les séries**

Publications	Pays	Moyenne d'âge
Mayes, et al. 2003 [81]	USA	46 ans
Furst, et al. 2012 [82]	USA	47.5 ans
Braham, et al. 2003 [91]	Tunisie	43 ans
Yacoub, et al. 2012 [90]	Maroc	49.5 ans
Notre série	Maroc	45 ans

## **VI. Formes cliniques (Diffuse et limitée)**

Dans notre série la sclérodémie limitée était plus fréquente que la forme diffuse, (67 % contre 33 %) rejoignant les séries de Lamzef et al (Rabat,2012) [94] et Bouissar et al (Casa, 2012) [95], qui se rapprochaient des séries Européennes, Américaines et Japonaise, rapportant une prédominance de la forme limitée, contrastant cependant avec les séries d'Ikhelk et Amal (Marrakech,2011), Sud-africaine et asiatiques (en dehors du Japon), (Tableau XXIX).

**Tableau XXIX : fréquence des formes cliniques de la sclérodémie systémique selon les séries**

Publications	Pays	Forme limitée (%)	Forme diffuse (%)
Meier, et al., 2012 [96]	158 pays	58.5	37.1
Mayes, et al. 2003 [81]	USA	66.2	34.9
Rosa, et al. 2011 [84]	Argentine	81	19
Allcock, et al. 2004 [85]	Royaume uni	82.5	17.5
Le Guern, et al. 2004 [86]	France	77.9	22.1
Hoffmann-Vold, et al. 2012 [87]	Norvège	81	19
Patterson, et al., 2015 [97]	Australie	73.3	26.7
Hamaguchi, et al., 2008 [98]	Japon	55.2	44.8
Wangkaew, et al., 2016 [99]	Thaïlande	11	89
Wang, et al., 2013 [100]	Chine	40.3	59.7
Tager, et al., 1999 [101]	Sud d'afrique	30.5	69.5
Lamzef, et al., 2012 [94]	Maroc	56	44
Bouissar, et al., 2015 [95]	Maroc	70.4	29.6
Ikhelk et Amal (2011) [102]	Maroc	32.1	67.8
Notre série	Maroc	67	33

Cette différence de fréquence peut être due à :

- **Susceptibilité génétique et variation ethnique.**
- **La puissance de notre étude liée notamment à la taille de l'échantillon.**

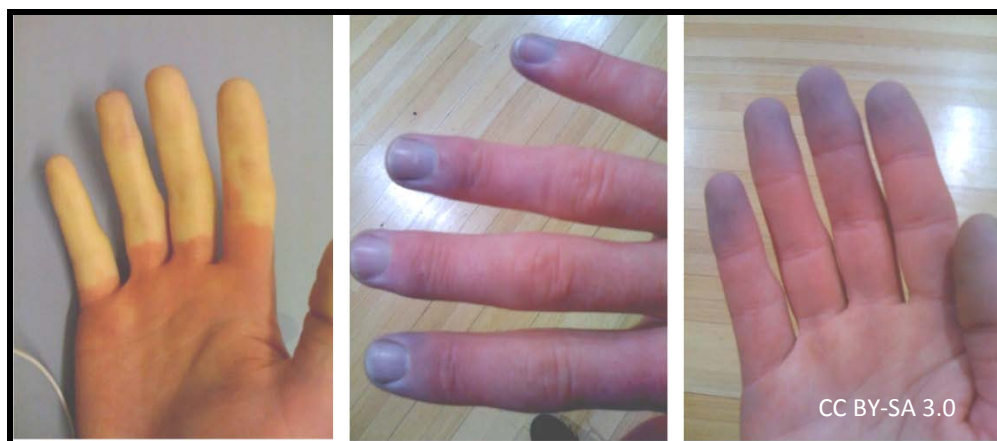
## **VII. Etude clinique :**

### **1. Phénomène de Raynaud :**

#### **a. Etude clinique :**

C'est la première manifestation des altérations vasculaire endothéliale, pouvant précéder les autres atteintes de plusieurs mois voire des années [29]. 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 24)

- 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.



**Figure 24 : Phénomène de Raynaud [103]**

Au cours de la ScS, le phénomène de Raynaud est secondaire à la dysrégulation du contrôle vasomoteur survenant sur des vaisseaux altérés (Contrairement à un Raynaud primitif), responsable d'une réponse exagérée aux différents stimuli [104]. 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 [104].

Ce phénomène a été observé dans notre série chez 75 % des patients ce résultat se rapproche des données de la littérature qui rapportent sa présence dans 80–90 % des cas [95, 102,105,106].

**b. La capillaroscopie péri-unguéale**

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

- Les nouveaux critères de classification. [11]
- Diagnostic des formes précoces. [108]
- 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. [109]

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 :

- **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. [110]

Il est important de noter que la dystrophie capillaire ne constitue pas à elle seule une atteinte évocatrice de la ScS. [111]

Dans notre série, bien que le diagnostic de la ScS définitive ait été posé, des anomalies évocatrices n'ont été rapportées que chez 9 sur 12 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.

### **a. 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 œdématiée, sclérosée puis atrophique), de trouble de pigmentation, et d'une perte de ses fonctions notamment élastiques et sécrétoires [112]. 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 œdématiés 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 25, 26)



**Figure 25 : Sclérose cutanée des avant-bras avec doigts boudinés à droite [113]**

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 26)



**Figure 26 : Aspect de visage sclérodermique [114]**

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

- Le calcul du score de Rodnan modifié, substituant les données de la biopsie cutanée, qui permet de quantifier la sévérité de l'atteinte, de surveiller son évolution et donc d'évaluer son pronostic.

- La recherche de son retentissement notamment respiratoire (dyspnée) et ostéo-articulaire (signe de la prière, limitation articulaires).

Dans notre série la sclérose cutanée était présente dans 100% des cas, un résultat comparable aux données de la littérature (voir tableau XXX).

**b. Ulcères digitaux et cicatrice pulpaire**

Les ulcères digitaux (UD) sont une manifestations assez fréquente au cours de la sclérodermie systémique. (Figure 27)



**Figure 27 : Cicatrices pulpaire (« pitted scars ») [114]**

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 de main résultant de **microtraumatisme répétitif** sur une peau sclérosée, ou au niveau des calcinose sous-cutanées d'origine **mécanique (par friction) et inflammatoire**. [115]

En plus de leur caractère douloureux, la guérison des UD est généralement lente, par défaut de vascularisation que par leur tendance à l'infection [116]. La présence de cicatrices pulpaire témoigne de la chronicité de 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'une PR associé à la sclérodermie systémique**, dans notre série elles étaient présentes dans 38.1 % des cas, résultat

un peu bas par rapport à l'étude réalisée par Hachulla et al en 2007 qui rapporta une fréquence de 57% [115], de Bouissar et al en 2015 les rapportant dans 53.8 % des cas [95] et de Morrisroe et al (Australie, 2019) dans 48.6 % des cas [118].

Leur localisation et retard de guérison expliquent en partie la difficulté de leur prise en charge, de plus, leur présence serait un élément prédicteur d'évolution péjorative des atteintes viscérales au cours de la ScS [117].

c. 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 [119].

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 tailles variables, touchant typiquement les doigts, plus rarement les coudes et les genoux [120]. (Figure 28)



**Figure 28 : calcinose sous cutanée** [121]

Dans notre série, les calcifications sous-cutanées ont été mises en évidence dans 1.8 % des cas, se rapprochant de l'étude réalisée par Bouissar et al au CHU ibn Rochd à Casablanca [122] rapportant une fréquence de 4.22 %, mais qui reste différente des données de la littérature où elle peut atteindre 33 % (tableau XXX).

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 [120].

**d. 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. [123,124] (Figure 29)



**Figure 29 : Télangiectasies au cours de la sclérodermie systémique [125]**

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. [125]

Dans notre série les télangiectasies représentaient 16 % 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. [126]

Les différentes manifestations cutanées seront résumées dans le tableau XXX.

**Tableau XXX : les manifestations cutanées au cours de la sclérodermie systémique**

<b>Les atteintes cutanées</b>	<b>Notre série (%)</b>	<b>Publications (%)</b>
Sclérose cutanée	100	94 [127], 98 [106]
Les ulcères digitaux / ulcérations cutanées	38.1	36 [128] ;49 [129] ;52.9 [130], 57 [115] ;53.8 [95]
Télangiectasies	16	14 [95] 14-53 [131], 30.13 [107]
Calcinose sous-cutanée	1.8	4.22 [122], 15-22 [131], 31-33 [128]

### **3. Manifestations digestives**

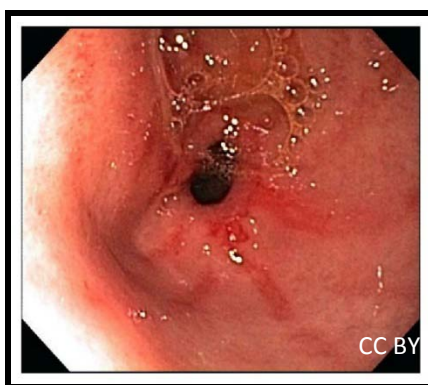
C'est l'atteinte viscérale la plus fréquemment retrouvée au cours de la sclérodermie systémique, atteignant la fonction motrice, de digestion, d'absorption et de sécrétion [134]. Théoriquement tout le tube digestif peut être atteint, cependant l'œsophage reste l'organe le plus fréquemment touché, suivi par l'atteinte de l'intestin et le côlon. [135]

Le mécanisme initial 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. [135]

**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 [134].

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 [135]. (Figure 30)



**Figure 30 : Estomac pastèque à la FOGD [136]**

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). [125]

Dans notre série, l'atteinte digestive était présente dans 56 %, ce qui concorde avec les données de la littérature, rapportant des valeurs entre 50-80% (revu dans [134]). 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 XXXI)

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. [137]

**Tableau XXXI : les atteintes digestives au cours de la sclérodémie systémique**

	Notre étude (%)	Publications (%)
<b>Manifestations cliniques</b>		
RGO	27.5	60-71 [131], 73 [102]
Dysphagie	23.8	52-57 [131], 23 [102]
Trouble de transit	12	17,8 [102]
Hémorragies digestives	0.9	15,2 [124]
Syndrome occlusif	0	2-10 [137]
<b>Résultats de la FOGD</b>		
Gastrites	43	92 [138]
⇒ Estomac Pastèque	0	5.7-14 [135], 34.6 [139]
Œsophagite	25	20,5 [107], 30.4 [140], 37.6 [141], 77 [138]
⇒ Compliquée (œsophage de Barret /sténose)	0	9.8 [141], 6.8-12.7 [142]

#### **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. [143]



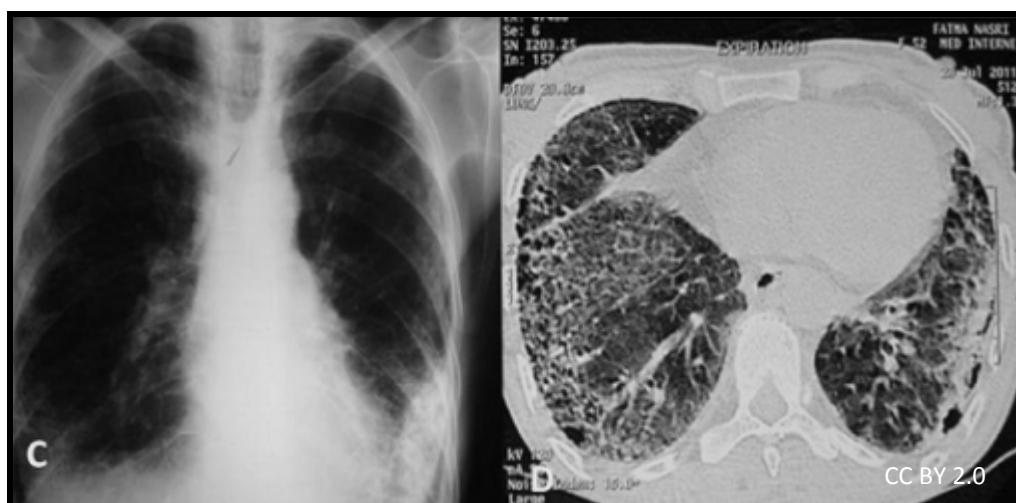
**4.1 La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) :**

C'est l'atteinte respiratoire la plus fréquente (15% - 100 %) et la première cause de mortalité chez les sujets atteints de la ScS. [144] [145]

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. [146]

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 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. (Figure 31)



**Figure 31 : C) radiographie de face objectivant le syndrome interstitiel pulmonaire ; D) aspect de fibrose pulmonaire diffuse à la tomodensitométrie pulmonaire [147]**

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 %) [41] . 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 [148].

Dans notre étude, les atteintes respiratoires représentent 69 % des cas, concordant avec les données de la littérature (voir tableau XXXII). La PID était l'atteinte la plus fréquente mise en évidence chez 64 % des patients chez qui la TDM a été réalisée. Le syndrome restrictif a été mis en évidence chez 55 % des cas.

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 [149], l'HTAP constitue une cause de morbi-mortalité importante au cours de la sclérodermie systémique. Elle est la conséquence des altérations endothéliales au niveau des artères pulmonaires, vasoconstriction exagérée, remodelage des parois et occlusion de la lumière par thrombus in situ, responsables d'une augmentation des résistances vasculaires [29]. L'HTAP est défini par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mm hg au repos (30 mmhg à l'effort), elle peut être isolée ou associée à une pneumopathie interstitielle diffuse. [150]

L'HTAP est asymptomatique dont La **dyspnée** est généralement le signe révélateur, bien que l'atteinte soit déjà avancée à ce stade [149]. 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 [151]. Une baisse isolée de la DLCO doit également faire penser au diagnostic [152].

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 [150]. 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.

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit objectivant une HTAP.

Le diagnostic de l'HTAP a été posé sur les données de l'échocardiographie chez 15.7 % des patients, résultat concordant aux données de la littérature où sa fréquence était de 12 à 30 % (tableau XXXII)

**Tableau XXXII : Les atteintes respiratoires au cours de la sclérodémie systémique**

Atteintes respiratoires	Notre étude (%)	Publications (%)
<b>Manifestations cliniques</b>		
Dyspnée	64	27.3 [153], 35.3 [154], 52 [106], 63 [155]
Toux	43	18.2 [153]
Râles crépitants	37	5.2 [153]
<b>TDM thoracique</b>		
Pneumopathie interstitielle	64	70 [153], 72 [155]
Fibrose pulmonaire	35	20 [153], 21.9 [107], 26 [155], 0-57 [128], 51.9 [154]
<b>EFR</b>		
Syndrome restrictif	55	32 [154], 33,8 [153], 35.6 [107], 41.5 [106], 51.8 [91], 76 [155]
<b>Echocardiographie</b>		
HTAP	15.7	7 à 12 (revu dans [156]) ,14 [106], 16.4 [107], 21.1 [154], 30 [102]

### **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 processeurs 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 [156]. 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. [157]

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**, 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 [158]. 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 post-capillaire, posant l'indication d'un cathétérisme cardiaque droit. La fonction systolique est généralement conservée [159,160]

La scintigraphie au thallium permettra la mise en évidence des anomalies des microcirculations avant l'apparition des anomalies des artères coronaires. [156]

**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 [161]). Bien que souvent asymptomatique, sa présence constitue un élément de gravité, témoignant de la sévérité d'une HTAP ou d'insuffisance cardiaque ou comme marqueur d'une crise rénale sclérodermique [151], 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. [161]

**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 [162].

**Les troubles de conduction et du rythme** sont assez fréquents au cours de la sclérodémie systémique (25% et 67 % respectivement [157,163]). 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 [164]. 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 [162].

Dans notre série les atteintes cardiaques étaient de même fréquence chez les patients porteurs des formes limitées que dans les formes diffuses. On remarquera cependant que la part du syndrome de chevauchement était plus importante chez ces patients.

Les valvulopathies étaient présentes dans 6.3 % se rapprochant de la série Masood et al en 2008 [165], 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 d'un groupe contrôle). (Tableau XXXIII)

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 XXXIII)

**Tableau XXXIII : atteintes cardiaques retrouvés au cours de la sclérodémie systémique**

	Notre série (%)	Publications
<b>Manifestations cliniques</b>		
Tableau d'insuffisance cardiaque	8.2	4 [167], 0 [166]
<b>ECG</b>		
Troubles de conduction	20	11 [154], 27 [168]
Troubles de rythme	16	10.6 [165]
Syndrome coronarien aigu	3	13.8 [168]
Hypertrophie ventriculaire gauche	13	4.3 [165]
<b>Échocardiographie</b>		
Valvulopathies	6.3	10.6 [165]
Epanchement péricardique	4.2	8.6 [154], 19 [169], 41 [170]
Diminution de FEVG	10.5	1.3 [171], 7.1 [166], 23 [169]

## **6. Manifestations musculo-squelettiques :**

Les atteintes musculo-squelettiques sont assez fréquentes 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.

### **a. Les atteintes musculaires :**

Les atteintes musculaires peuvent primitives (fibrose et inflammation au niveau du périmysium et épimysium et microangiopathie) [172], comme elles peuvent être secondaires dans le cadre d'un syndrome de chevauchement. Du fait de l'absence de consensus des critères de définition de ces atteintes, les fréquences variaient entre 5 et 96% selon les séries. Ces atteintes sont plus fréquentes dans les formes diffuses que limitées [173,174].

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, 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 ont été présentes chez 16.5 % des patients retenus avec une élévation des CPK dans 44.4 % des cas, résultat comparable à la littérature. (Tableau XXXIV)

Dans notre série un syndrome de chevauchement scléro-dermatomyosite a été identifié dans 6/18 (30%) des cas présentant une atteinte musculaire.

**Tableau XXXIV : Manifestations musculaires au cours de la sclérodémie systémique**

Les atteintes musculaires	Notre série (%)	Publications (%)
Myalgies	16.5	21.4 [102], 20-86 [173]
Elévation des enzymes musculaires	44.4 (16/36)	7.1 [102], 8.7 [154], 6-100 [174]

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

**b. Les atteintes ostéo-articulaire**

Les atteintes ostéo-articulaires sont parmi les signes les plus précoces au cours de la sclérodémie systémique, pouvant précéder le diagnostic dans 20 % [175]. Elles intéressent les deux formes cliniques bien qu'elles soient plus manifestes dans la forme diffuse que limitée.

Selon l'étude réalisée par Brassel et al en 2011 incluant 856 patients [176], **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 [173], 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 la « prière »), caractéristique de la sclérodémie systémique (figure 32) [105]. Les **atteintes tendineuses** sont présentes dans 11-28 % des cas [177], 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.





**Figure 32 : Signe de la « prière » positif [147]**

Les **arthrites** authentiques sont rares, leur présence (surtout les formes érosives) doit faire suspecter un syndrome de chevauchement associé [105]. La sclérose cutanée, les ulcères et la rétraction digitale peuvent entraver leur évaluation à l'examen clinique, d'où l'indication de l'imagerie [173].

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 33)



**Figure 33 : Radiographie de la main montrant. – l'érosion de la 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> IPP (jaune) et une acro-ostéolyse de la houppe phalangienne (rose) [178]**

En dehors d'un syndrome de chevauchement, il n'existe pas beaucoup de données concernant les atteintes ostéo-articulaires 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 [179,180]

Dans notre série 80.7% des patients présentaient des manifestations articulaires. Les arthralgies étaient le signe révélateur de l'atteinte articulaire intéressant plus les articulations périphériques qu'axiales.

Les atteintes ostéo-articulaires axiales étaient présente dans 17% des cas, cette atteinte axiale peut être attribué à une connective associée dans le cadre d'un syndrome de chevauchement, ou de cas exceptionnels d'atteintes axiales au cours de la sclérodermie systémique.

Bien que les manifestations cliniques soient plus fréquentes dans les formes limitées que dans les formes diffuses, on observe l'inverse pour les anomalies radiologiques, notamment la

déminéralisation en bande, l'acro-ostéolyse, et les calcifications sous-cutanées. La fréquence de la déminéralisation dans notre série laisse à supposer l'existence d'un facteur associé, notamment l'ostéoporose (vue l'âge de nos patients) ou déficit de la vitamine D (qui est 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 XXXV : les atteintes ostéo-articulaires au cours de la sclérodermie systémique**

	Notre série (%)	Publications (%)
<b>Manifestations cliniques</b>		
Arthralgies/artrites	80.7	23-81 [173] ; 96.3 [181]
Raideur articulaire	22	53.7 [181]
Rétractions digitales	18	22.2 [181] ; 27 [182]
<b>Manifestations radiologiques</b>		
Déminéralisation	60 (26/44)	23 [182]
Acro-ostéolyse	30 (13/44)	19.6 [183] ; 22 [182] ; 37 [181]
Calcifications sous cutanées	4.5 (2/44)	11.9 [183] ; 23 [182]

## **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 sclérodermique 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 l'HTA sévère va se déclencher en réponse à hyperréninémie favorisée par la réduction de la lumière des vaisseaux rénaux associé aux troubles vasomoteurs, tandis que l'activation des

plaquettes avec trouble de coagulations qui peuvent l'accompagner vont se manifester par une micro-angiopathie thrombotique retrouvée dans 43 % [29].

**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 [184].

Le diagnostic de la crise rénale est généralement facile associant des critères cliniques et biologiques proposés par Steen et al [185]. 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. [186]. Autres manifestations rénales incluent une protéinurie isolée, un syndrome néphrotique, ou insuffisance rénale débutante.

Dans notre série l'atteinte rénale a été retrouvée chez 12 cas (11 %), résultat un peu élevé par rapport à la série de Lamzef et al (3%) et Bussone et al (5%) [106,186]. Cette atteinte était dans le cadre d'un syndrome de chevauchement associant une sclérodémie diffuse et un lupus érythémateux systémique dans 3 cas.

## **8. Autres atteintes :**

### a. Les atteintes neuro-psychiatriques :

Les atteintes neuro-psychiatriques au cours à la sclérodémie systémique sont rares. 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 [187] incluant 9506 patients, les atteintes les plus fréquentes comportent les atteintes du système nerveux central (céphalée, crise convulsives, atteintes des fonctions supérieures), des troubles psychiatriques (dépression, anxiété), des atteintes de paires crâniennes (trijumeau) et des

neuropathies périphériques. Ces atteintes sont généralement liées à la localisation intracrânienne de l'atteinte endothéliale [188] ou des calcifications [189], comme elle peut rentrer dans le cadre des manifestations d'une HTA maligne survenant au cours d'une crise rénale sclérodermique.

Dans notre série, les atteintes neuro-psychiatriques ont été moins fréquentes, rapportées chez 9 % des cas, par rapport à la série d'Amaral [187] et al et d'Averbuch-Heller et al [190] qui rapporte une fréquence de 40%. Elles touchent essentiellement le système nerveux périphérique. (Tableau XXXVI)

**Tableau XXXVI : les atteintes neurologiques au cours de la sclérodémie systémique**

Manifestations cliniques	Notre série (%)	Publications (%)
Troubles psychiatriques	3,8	17-65 [191], 73.15 [187]
Crise épileptique	0	13.56 [187]
Neuropathie sensitivo-motrice à l'EMG	4.5	14.25 [187], 21.73 [192]

**b. Les atteintes thyroïdiennes :**

Les atteintes thyroïdiennes semblent plus fréquentes dans la sclérodémie systémique par rapport à la population générale, que ce soit par une thyroïdite auto-immune associée ou par fibrose thyroïdienne [193]. Dans notre série, les atteintes thyroïdiennes ont été mises en évidence chez 7 patients, soit 6.4 %, contre 23 % rapporté dans la littérature (Kahl et al.). 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. [194]

**c. Les atteintes biologiques :**

Les anémies au cours de la sclérodémie 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. Dans notre série L'anémie hypochrome microcytaire présente 38.5% des cas, concordant avec la série de Cherif et al en Tunisie avec un taux de 41.5% des cas. [167]

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 sclérodémie 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 [195].

Le syndrome inflammatoire était prédominant dans notre série. La VS s'est révélée anormale dans 60.5 % avec une valeur moyenne de 68mm (à la première heure), contrastant avec les données de la littérature qui rapportent une fréquence de 38 % [195] avec des valeurs moyennes de 22–28 mm [154,128,195]. D'autre part, l'élévation de la CRP a été rapportée chez 52 % des patients, résultat supérieur à la série de Muangchan et al (25,7 % des cas). [195]

La calcémie est généralement normale [105] 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 [196]. 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. Sclérodémie 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 [197] et Bonifazi et al [198] 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) [142].

L'observation d'un rapprochement entre le temps de diagnostic de la sclérodermie et autres néoplasies (dont le cancer du sein) [199] conduit à supposer l'existence d'une forme **paranéoplasique** de la maladie, similaire à celle mise en évidence pour les dermatomyosites. On obtient même des cas de rémission de ScS sous traitements visant ces néoplasies [200]. Parmi les caractéristiques mises en évidence chez ces patients sont la présence des anticorps **anti-ARN polymérase III** [199] et **l'âge tardif de survenue** [201].

Dans notre série 1 cas de néoplasie a été détecté, il s'agissait d'un cas d'ostéosarcome traité et suivi en oncologie.

### **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), Sclérodème de Buschke, scléromyxoedème, la réaction de greffon contre l'hôte, cheiroarthropathie diabétique,

érythromélgie, morphee généralisée, et autres syndromes sclérodermiques 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**.

## **VIII. Profil immunologique de la sclérodermie**

Lorsque le diagnostic de la ScS est cliniquement évoqué, il est suivi de la recherche des auto-anticorps antinucléaires. Leur rôle pathogène au cours de la ScS reste controversé mais leur détection est utile pour aider au diagnostic précoce de la maladie et en déterminer le pronostic.

Dans notre série, la recherche des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte s'est révélée positive dans 83.3 % des cas.

Dans la littérature, le taux des ANN varie selon la région géographique et l'origine ethnique, il atteint les 99 % aux USA [128]. En Afrique du Nord ce taux varie entre 68% [202] et 79 % [167], ce qui concorde avec nos résultats.

L'identification des anticorps qui vient en second lieu va révéler la présence ou non des anticorps spécifiques de la sclérodermie systémique. Ces anticorps spécifiques sont les anticorps anti-Scl70 et les anticorps anti-centromère.

En Immunofluorescence indirecte, les anticorps anti-Scl70 donnent en général un aspect assez caractéristique : les noyaux présentent un marquage homogène ou constitué de grains très fins et très serrés. Cet aspect moucheté, fin et dense, peut être associé à un marquage périphérique du nucléole. Cet aspect moucheté des ANN est présent chez 31 % des cas de notre série.



Dans la littérature, la prévalence des anticorps anti-Scl70 est très variable. Une revue de la littérature réalisée par Stochmal et al en 2020 [203] montre que les anti-Scl70 peuvent être détectés dans 9,7 à 71 % des cas et peuvent même atteindre les 99% en raison de la méthode de laboratoire utilisée. Dans notre série on a 29.3% des anti-Scl70 positifs.

S'agissant de la prévalence des anticorps anti-centromères, notre série en révèle 3.6%. Nous constatons que les anticorps anti-centromères sont plus rares que les anticorps anti-Scl70, résultat concordant avec l'étude de Binan et al [204], d'Andrea et al [205] et Admou et al [202].

Selon Admou et al, la faible prévalence des anticorps anti centromère observée dans leur étude comparativement aux études américaines, européennes et japonaises s'explique par le reflet de la variation inter ethnique de la fréquence de ces AAN, ajoutent-ils, des taux très faibles d'ACA ont été rapportés dans des séries sud-africaines, afro-américaines, indiennes et thaïlandaises. Le tableau comparatif ci-après confirme des taux d'ANN plus faibles en Afrique du Nord.

En dehors des anticorps associés à la SCS, notre série a objectivé d'autres auto-anticorps dont les anti-DNA natifs, le facteur rhumatoïde, les anti-SSA et anti-SSB. La présence de ces anticorps indique que la SCS peut s'associer à d'autres maladies du tissu conjonctif réalisant ainsi le syndrome de chevauchement.

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

Auteur, année	Pays - nombre de cas	Taux des AAN
	<b>Amérique du Nord</b>	
Meyer, et al., 2007 [128]	USA - 247	99%
	<b>Europe</b>	
Mierau et al, 2011 [206]	Allemagne-863	94,2%
Binan et al, 2018 [204]	France-75	94%
Ferri et al, 2002 [207]	Italie - 1012	89%
	<b>Asie</b>	
Wang, et al, 2013 [208]	Chine - 419	90.7%
Poormoghim et al 2013 [209]	Iran-100	85,6%
Meier et al, 2012 [154]	158 pays - 7655	93.4%
Hoa, et al.,2016 [210]	International-Cohort (Canada, Australie, États-Unis, Mexique) -2140	95%
	<b>Afrique</b>	
Admou, et al.,2007 [202]	Maroc-272	68%
Cherif, et al., 2014 [167]	Tunisie-77	79%
Zinoun, et al.,2014 [211]	Maroc-56	72,2%
Notre série	Maroc-109	83,3%

**Tableau XXXVIII : Fréquence des anticorps Anti Scl70 et Anti centromère selon les séries**

Auteur, année	Pays - nombre de cas	Anti Scl-70 (%)	Anti centromère (%)
Binan et al [204]	France - 75	40.8 %	8.7 %
Andrea et al [205]	Singapore - 200	35 %	12 %
Admou et al [202]	Maroc - 220	15.3 %	5.3 %
Notre Série	Maroc - 109	29.3 %	3.6%

## IX. Sclérodermie–Syndrome de chevauchement :

La sclérodermie–syndrome de chevauchement est défini par l'association d'une sclérodermie systémique et une autre connectivite qui peut coexister, précéder ou suivre le déclenchement de la sclérodermie systémique [212]. Actuellement, Il n'existe pas de consensus quant à place du syndrome de chevauchement dans la classification de sclérodermie systémique; bien que certains auteurs l'aient exclu de leurs études [87,213] , d'autres n'étaient pas du même avis, le considérant parfois comme une «**autre forme clinique**» de la sclérodermie 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. [214]

Dans notre étude, le syndrome de chevauchement représente 27 % de nos patients, ce qui se rapproche des séries de Caramaschi et al. en 2007 [215] et d'Hudson, et al. en 2008 [216]. La fréquence de ce syndrome varie dans la littérature entre 10 % et 38 % (revu dans [212]). 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), rejoignant la série de Bouissar et al. (2015) au CHU Ibn Roch où ces connectivites étaient les seules rapportées en association à la ScS [95]. Le SGS était présent dans 33 % des cas de chevauchement, se rapprochant de la série de Balbir–Gurman et al [217].

La fréquence observée du LES (50 % des cas de chevauchement) contrastait avec les données de la littérature mettant les poly/dermatomyosite en première place par ordre de fréquence, tandis que le LES n'était présent que dans 0–26 % des cas [218,219]. Cela peut être

dû à l'élévation de la fréquence du LES dans notre contexte par rapport aux pays où ces études sont menées [220].

## **X. Modalités thérapeutiques**

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

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

Le traitement des atteintes viscérales est l'objectif essentiel. Il est fonction du type et de la sévérité des atteintes viscérales. [221]

Le traitement a pour objectif :

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

Les plans de prise en charge initiaux doivent tenir compte de la classification de la sclérodermie systémique, de la durée de la maladie, et de la présence de toute caractéristique de chevauchement qui pourrait nécessiter une intervention spécifique [222].

Nous discutons par la suite les différents traitements utilisés dans notre série.

### **1. La corticothérapie :**

La prescription de la corticothérapie générale reste toujours débattue. La recommandation actuelle est de ne pas prescrire à un patient nécessitant une corticothérapie une dose de plus de 7,5 mg à 15 mg/j d'équivalent Prednisone et d'y associer systématiquement un IEC, même si son rôle préventif sur la crise rénale sclérodermique reste controversé [223].

Une corticothérapie générale (inférieure à 15 mg/jour de Prednisone) apporte un bénéfice dans les ScS aiguës œdémateuses, les manifestations articulaires, musculaires voire cardiaques et/ou pulmonaires [224].

Dans notre série, la corticothérapie a été prescrite dans 67% des cas, un taux supérieur par rapport aux séries de la littérature : 39% [167], 45% [154], 49% [204], 52% [106].

## **2. Le Méthotrexate :**

L'utilisation du Méthotrexate est recommandée par l'EUSTAR dans le traitement des manifestations cutanées de la ScS diffuse rapidement progressive, et en cas d'atteinte polyarticulaire à composante inflammatoire. Il est également utilisé dans les formes érosives [225]. Van den Hoogen, et al. [226] ont montré une amélioration de 30 % de l'atteinte cutanée pour une dose de Méthotrexate de 15 mg/semaine. Pope, et al. [227] ont mis en évidence un effet favorable du Méthotrexate sur le score de Rodnan qui est diminué de - 4.3 dans le groupe Méthotrexate et augmenté de + 1.8 dans le groupe placebo.

Dans notre série, le Méthotrexate a été prescrit dans 25.6% des cas, dans la littérature nous avons relevé des pourcentages allant de 13% à 53% (Tableau XXXIX). La différence s'explique par divers facteurs dont les protocoles établis par les institutions, voire le choix du praticien lui-même.

## **3. Le Cyclophosphamide :**

Ce médicament apporte une amélioration de la sclérose cutanée chez les patients atteints de ScS diffuse (amélioration significative du score de Rodnan), et a une efficacité supérieure à la méthylprednisolone. [228]

Bien que ses résultats aient été parfois décevants ou contradictoires, le cyclophosphamide reste le premier choix thérapeutique chez les malades avec ScS à tropisme pulmonaire [229].

Malgré l'absence d'étude contrôlée, le groupe de travail élaborant le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) recommande de relayer le traitement par un

immunosuppresseur (Azathioprine 1 à 2 mg/kg/j ou MMF 1 g x 2/j, utilisation hors AMM) [225].

Dans notre série, le Cyclophosphamide a été prescrit chez 37.6 % des cas (avec comme indication principale l'atteinte pulmonaire) relayé à l'Azathioprine dans 10% des cas. Dans la littérature, le taux d'administration de ce médicament varie entre 9.3% [204] et 53.8% [246].

#### **4. La Colchicine :**

La Colchicine peut inhiber l'accumulation de collagène en bloquant la conversion du procollagène en collagène, probablement par l'interférence avec le transport médié par les microtubules [231], ou en stimulant la production de collagénase. [232]

Bien que sa toxicité ne soit pas un facteur très limitant, les études utilisant cette substance sont peu nombreuses [233]. Une étude à court terme colchicine vs placebo menée par Alarcon-Segovia et al [234] et son suivi à long terme ont suggéré une amélioration significative cutanée, articulaire et pulmonaire. Les patients dont l'évolution de la maladie était moins de 5ans et les patients qui ont reçu une dose de 10mg par semaine ont montré une meilleure amélioration que les autres. [235]

Dans notre série, la colchicine a été prescrite dans 82.5% des cas, le taux de prescription dans la littérature varie entre 43% [106] et 93% [167].

#### **5. Les inhibiteurs calciques :**

Les inhibiteurs calciques sont le traitement de première intention du syndrome de Raynaud. Ils permettant de réduire la fréquence et la sévérité des accès du phénomène de Raynaud ainsi que le risque de survenue d'ulcères digitaux [225].

L'étude de Rademaker, et al. [236], randomisée en double aveugle menée sur la Nifédipine a montré que l'inhibiteur calcique permet une diminution du nombre d'UD évolutifs après 16 semaines comparable à l'Iloprost.

Au total, 8 études contrôlées dont six contre placebo, une versus Losartan et une versus Iloprost ont mis en évidence leur efficacité dans la diminution des crises et de l'intensité du

phénomène de Raynaud [237]. Leur preuve d'efficacité est du niveau B et ils sont souvent proposés en première intention [238].

Dans notre série, les inhibiteurs calciques ont été prescrits dans 50.4% des cas, dans la littérature les inhibiteurs calciques ont été prescrits de 10 % [239] à 61% [106].

### **6. l'Iloprost (Iloprost) :**

Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'Iloprost administré à 2 ng/Kg par minute pendant 6 à 8 heures sur 5 jours quant à la diminution du phénomène de Raynaud, la diminution du nombre de récurrence ainsi que sur la vitesse de cicatrisation [240, 241, 242]. Ce médicament est recommandé par le groupe EUSTAR. Dans une étude réalisée sur 131 patients, 64 patients ont été assignés au hasard pour recevoir l'Iloprost et 67 patients ont reçu un placebo, le nombre hebdomadaire moyen d'attaques de Raynaud a diminué de 39.1% avec l'Iloprost contre 22.2% avec le placebo [243].

L'utilisation de l'Iloprost peut se trouver limitée par des signes d'intolérance (céphalées, vomissements, hypotension) et par un sur-risque de syndrome coronarien aigu chez le patient sclérodermique présentant une cardiopathie ischémique.

Dans notre série, 6 cas (5.5%) ont bénéficié d'un traitement par l'Iloprost dans le cadre d'un phénomène de Raynaud sévère, la prescription de ce dernier est du même ordre de grandeur dans les séries de la littérature : 6% [106] à 15% [154].

### **7. Le Naftidrofuryl (Praxilène) :**

Une étude menée par GAYLARDE P.M. et al à Londres [244] sur 9 patients avec un syndrome de Raynaud et 7 patients atteints de sclérodémie systémique a montré une amélioration significative du flux sanguin digital après un traitement par Naftidrofuryl.

Dans notre série le Naftidrofuryl per os (Praxilène) a été prescrit dans 12% des cas, sa prescription dans la littérature varie entre 5 % [245] et 23.1% [246].

## **8. L'inhibiteur de la 5 phosphodiesterase (Sildénafil) :**

Dans une étude pilote menée par Brueckner C.S et al en Allemagne sur 19 patients suggère l'efficacité du Sildénafil sur la cicatrisation des UD avec des doses de 50 à 150 mg/jour pour une durée de 6 mois. Il y avait à la période initiale 49 UD présents et seulement 17 à la fin de l'étude. [247]

Une seconde étude randomisée menée sur 83 patients Sildénafil contre placebo, montre un effet bénéfique sur la cicatrisation des UD : le nombre d'UD par patient dans le groupe Sildénafil était significativement inférieur à celui dans le groupe placebo à la 8ème semaine et à la 12ème semaine. [248]

Le Sildénafil et le Tadalafil sont approuvés dans le traitement de l'HTAP idiopathique, familiale ou associée à la ScS avec dyspnée de classes fonctionnelles II ou III de la NYHA.

Deux essais effectués avec le Sildénafil et le Tadalafil ont montré une amélioration significative de la distance parcourue chez des patients avec HTAP [249, 250]. Cet effet semble également être observé dans le sous-groupe des HTAP liées aux connectivites [251].

Dans notre série, le Sildenafil a été prescrit dans le cadre de l'HTAP chez 4 cas (3.6%). Sa prescription est aussi faible dans les séries de la littérature : 9% [252] ,11% [245].

## **9. Les antiagrégants plaquettaires (AAP) :**

Les antiagrégants plaquettaires sont recommandés en raison de la participation des plaquettes à la physiopathologie de l'oblitération vasculaire, et ce, malgré l'absence d'études démontrant leur efficacité [238].

Dans notre série, l'Aspirine a été prescrite chez 18 patients, soit 16.5% des cas ; pourcentage comparable à celui de la littérature : 23 % [246], 39 % [245].

## **10. les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :**

Les inhibiteurs de la pompe à protons devraient être utilisés pour la prévention du RGO, des ulcères et des rétrécissements œsophagiens liés à la ScS. L'efficacité de l'IPP dans le



traitement des RGO dans une population générale est bien documentée dans les méta-analyses [253].

Dans notre série les IPP ont été prescrits chez 25% des cas, taux inférieur à des séries de la littérature : 53.8% [246], 54% [167], 65% [154].

### **11. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :**

Malgré l'absence d'essais randomisés, les experts estiment que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) devraient être utilisés dans le traitement de la crise rénale de la sclérodermie (CRS).

Depuis un rapport de 1979 démontrant un effet bénéfique des inhibiteurs de l'IEC chez 2 patients atteints de CRS [254] ; de nombreux rapports de cas et études non contrôlées ont rapporté l'effet bénéfique des inhibiteurs de l'IEC dans la CRS.

Une analyse prospective de 108 patients atteints de CRS a suggéré que les patients sous inhibiteurs de l'IEC (Captopril dans 47 cas et Enalapril dans 8 cas) avaient eu un taux de survie significativement meilleur à 1 an (76%) et 5 ans (66%) par rapport aux patients non sous IEC (15% à 1 an et 10% à 5 ans, respectivement). Le traitement avec des IEC était significativement associé à une meilleure survie dans le CRS, après ajustement pour l'âge et la pression artérielle [255].

Une autre étude prospective non contrôlée de 145 patients atteints de CRS traités par des IEC a montré des taux de survie à 5 et 8 ans après le début de la CRS de 90% et 85%, respectivement [256]. En outre, le traitement avec les IEC a fait chuter le besoin de dialyse permanente. Les résultats publiés concernent principalement le Captopril et l'Enalapril. [255, 256].

Dans notre étude les IEC sont prescrits chez 10 %, Dans la littérature le taux de prescription est très variable (13% [106], 61% [204]). Ce résultat confirme, une fois de plus, le fait qu'une prescription dépend de la nature des atteintes, des protocoles de prise en charge thérapeutique adoptés et finalement de l'appréciation du praticien.

Tableau XXXIX : Les traitement administrés selon les séries.

Traitement utilisé	Notre série %	Les Séries
<b>Traitements immunosuppresseurs et anti inflammatoires</b>		
Corticothérapie	67%	38.5% [246] ;39% [167] ;49% [204] ; 52% [106] ; 45% [154]
Cyclophosphamide	37.6%	9.3% [204] ;15% [154] ; 28% [102] ; 42% [230] ; 53.8% [246]
Azathioprine	10%	11% [257]
Méthotrexate	25.6%	13% [154] ; 38,5% [246] ; 53% [257]
Colchicine	82.5 %	64% [107] ; 93% [167] ; 43% [106]
<b>Traitements Symptomatiques</b>		
Inhibiteurs calciques	50.4%	10% [239] ; 36% [204] ; 52% [107] ; 53.8% [246] ; 61% [106]
L'Ilprost (Iloméline)	5.5%	6% [106] ; 7% [257] ; 7.7% [246] ; 8% [245] ; 15% [154]
Naftidrofuryl (Praxilène) per os	12%	5% [245] ; 23% [246]
Anti-agrégant plaquettaire (Aspirine)	16.5%	23% [246] ; 39% [245]
Sildénafil	1.8%	9% [252] ; 11% [245]
Inhibiteur de la pompe à protons	25%	53.8% [246], 54% [167] ; 65% [154]
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	10%	13% [106] ; 14% [102] ; 61% [204]

## **XI. Evolution et pronostic**

L'évolution de la ScS procède par des poussées spontanées, généralement imprévisibles et pourvoyeuses de complications pouvant mettre en jeu aussi bien le pronostic fonctionnel que le pronostic vital des patients.

Dans les registres de la littérature, plusieurs chercheurs se sont intéressés plutôt au pronostic vital c'est à dire à la question de la survie.

A cette fin, des études multicentriques examinant l'évolution de la maladie incluant la question de survie des patients ScS ont été réalisées mais leurs résultats s'avèrent discordants [258].

La raison de ces discordances est en premier lieu du fait de l'absence de consensus entre les chercheurs concernant les critères à considérer ainsi que la méthodologie opératoire.

L'estimation comparative la plus couramment utilisée est la survie à 10 ans.

Ainsi, Medsger, et al. [145], dans la cohorte de Pittsburgh, ont estimé que la survie à 10 ans était passée de 54% à 66% sur la période de 1972 à 2002. Dans le même sens, Pope, et al. [259] et Denton et al. [260] trouvent que la survie lors de la sclérodémie systémique s'est effectivement améliorée au cours du temps.

La cohorte de Ferri et al. [207] confirme et chiffre ce constat. En effet, leurs résultats montrent que le taux de survie à 10 ans des patients inclus avant 1985 est significativement moins bon que celui des patients inclus après 1985 (60,6% contre 76,8%), ces résultats, expliquent-ils, sont liée à l'instauration d'un dépistage annuel systématique des complications d'origine organique et à l'amélioration des thérapies.

D'autres chercheurs proposent des approches différentes pour prédire la mortalité associée à la ScS. Certaines approches sont basées sur la création d'un score pronostique pouvant prédire la mortalité à une durée donnée à partir de diverses bases de données [261,262]. Ainsi, Elhai et al. [263] ont récemment développé un score pronostique pouvant prédire la mortalité à 3ans à partir de la grande base de données EUSTAR.

Une autre approche basée sur l'indice standardisé de mortalité (SMR) a été utilisée dans deux méta-analyses récentes synthétisant des résultats provenant de différentes cohortes [264, 265]. Finalement, ces études n'ont pas été concluantes quant à l'amélioration du SMR au cours du temps.

Certains auteurs [266, 267] proposent des modalités correctives relativement au taux de survie à une durée donnée. Un exemple de ces suggestions serait de prendre en compte dans le calcul de la mortalité l'évolution de la maladie depuis le diagnostic de la ScS ou, mieux encore, depuis le premier symptôme. En effet, expliquent-ils, les cohortes dont la durée d'évolution de la maladie est plus longue ont tendance à sous-estimer la mortalité car l'analyse n'inclut pas les patients qui seraient décédés en début de maladie.

Dans notre série l'évolution a été favorable avec contrôle de la maladie dans 68% des cas. Dans des séries marocaines des améliorations de même ordre de grandeur sont rapportées 63% [106], 71% [107] et 85% [102].

La mortalité au cours de la ScS est significativement plus élevée que dans la population générale, et sans doute l'une des plus élevées de toutes les connectivites

Les décès sont imputés à la ScS dans 25 à 35 % des cas dont :

- 8 à 33 % liés à l'atteinte interstitielle pulmonaire ou à l'HTAP.
- 20 à 48 % liés à une atteinte cardiaque ou vasculaire.
- 4 à 25 % liés à un cancer.
- 6 à 14 % liés à une complication digestive.
- 2 à 12 % liés à une atteinte rénale.

Ainsi le pronostic est fortement associé à l'importance de l'extension aux organes vitaux profonds, qui est corrélée à l'étendue et à l'évolutivité de l'atteinte cutanée. Ces atteintes qui surviennent au cours des 3 premières années d'évolution, chez la plupart des patients atteints d'une forme diffuse, justifient une surveillance rapprochée dès l'annonce du diagnostic. [268,269]

Dans notre série nous avons noté 5 cas de décès (4% des cas), le décès a été lié à une atteinte pulmonaire chez 3 cas, une atteinte cardiaque chez 1 cas et une atteinte rénale chez 1 cas.

**Tableau XL : L'évolution des patients selon les séries**

<b>Les séries</b>	<b>Ville et année</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Evolution favorable</b>	<b>Rechutes</b>	<b>Décès</b>
Ikhlek R. et Amal S. [102]	Marrakech – 2011	28	85 %	11 %	0 %
Artaguine et al. [107]	Marrakech – 2016	73	71%	–	0 %
Lamzef et al. [106]	Rabat – 2016	65	63 %	27.7 %	6 %
Ait Bassidi A. et al. [246]	Fes – 2020	13	53.8 %	30.8 %	0 %
Notre Série	Marrakech – 2023	109	68 %	13 %	4 %

Les cas de décès dans notre série peuvent être expliqués par la taille de notre échantillon et la durée de l'étude (12ans).



## CONCLUSION



Au terme de cette étude, nous retenons que la sclérodermie systémique s'accompagne de signes cliniques très pénibles qui grèvent la qualité de vie des malades et met en jeu leur pronostic vital.

À ce jour, aucun traitement ne peut la guérir, seul le diagnostic précoce peut laisser espérer la possibilité de ralentir ou bloquer l'évolution de la maladie c'est la stratégie « window of opportunity ».

À ce titre, les critères ACR/EULAR 2013 présentent un réel intérêt quant à l'identification des formes précoces de ScS.

Ainsi, le dépistage des atteintes infracliniques est une des clés de la prise en charge des patients atteints de sclérodermie.

Dans cette optique, le rôle du médecin généraliste s'avère essentiel dans le dépistage de la maladie, laquelle doit être évoquée devant tout syndrome de Raynaud d'apparition tardive ou atypique.

La sclérodermie 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.

Et puisque la présente étude, bien que rétrospective, ait donné des résultats généralement comparables à ceux de la littérature, une compilation des nombreuses études du même genre réalisées dans nos hôpitaux universitaires serait un apport valable dans le cadre de toute action de recherche d'envergure.



## RESUMES





## RESUME

La sclérodémie systémique regroupe un spectre continu d'affections allant de l'atteinte cutanée « bénigne » aux manifestations systémiques graves. A travers une étude rétrospective, portant sur 109 cas de sclérodémie systémique colligés au service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech, nous avons essayé de tracer le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique, et évolutif des différents aspects cutanés et systémique de sclérodémie.

La période d'étude s'est étalée sur 12 ans de Janvier 2010 à Décembre 2021, l'âge de nos patients variait entre 17 et 80 ans, avec une moyenne d'âge de 45 ans et une nette prédominance féminine (92%).

Les manifestations dermatologiques et le phénomène de Raynaud ont été le motif de consultation révélateur dans tous les cas. Cliniquement la maladie se traduit par une symptomatologie multi systémique, notamment dermatologique (100%), ostéo-articulaire (80.7%), respiratoire (69%) et digestive (56%).

Sur le plan biologique, les anticorps antinucléaires ont été positifs dans 83.3% des cas et les anticorps anti-Scl70 dans 29.3% des cas.

Le traitement le plus utilisé était la corticothérapie générale (67%) et la colchicine (82.5%), Le traitement de choix dans les formes sévères était le Cyclophosphamide en bolus relayé par l'Azathioprine.

Une évolution favorable avec contrôle de la maladie a été notée dans 68 % des cas, les rechutes dans 13% des cas, et le décès représentait 4%.

**Mots clés :** sclérodémie systémique, forme limitée, forme diffuse, anticorps anti-nucléaire, anticorps anti-Scl70, traitement immunosuppresseur.

## ABSTRACT

Systemic sclerosis encompasses a continuous spectrum of conditions ranging from “benign” skin involvement to severe systemic manifestations. Through a retrospective study, covering 109 cases of systemic sclerosis collected at the internal medicine department of the CHU Mohammed VI in Marrakech, we tried to trace the epidemiological, clinical, biological profile, therapeutic, and evolutionary aspects of different skin and systemic aspects of scleroderma.

The study period spanned 12 years from January 2010 to December 2021, the age of our patients varied between 17 and 80 years, with an average age of 45 years and a clear female predominance (92%).

Dermatological manifestations and the Raynaud phenomenon were the revealing reason of consultation in all cases. Clinically the disease results in a multi-systemic symptomatology, including dermatological (100%), osteoarticular (80.7%), respiratory (69%) and digestive (56%).

Biologically, antinuclear antibodies were positive in 83.3% of cases and anti-Scl70 antibodies in 29.3% of cases.

The most commonly used treatment was corticosteroids (67%) and colchicine (82.5%), The treatment of choice in severe forms was the bolus of cyclophosphamide relayed by azathioprine.

A favorable evolution with control of the disease was noted in 68% of cases, relapses in 13% of cases, and death represented 4%.

Keywords : systemic sclerosis, limited form, diffuse form, anti-nuclear antibody, anti-Scl70 antibody, immunosuppressive treatment.

## ملخص

يشمل مرض التصلب الجلدي النظامي اضطرابات مختلفة تتراوح بين أعراض جلدية «بسيطة» إلى أعراض نظامية خطيرة. من خلال دراسة استيعادية شملت 109 مصابا بمرض التصلب الجلدي النظامي بمصلحة الطب الباطني للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، حاولنا دراسة الخصائص الوبائية، السريرية، البيولوجية، العلاجية والتطورية لهذا المرض.

امتدت فترة الدراسة على مدى اثني عشرة سنة من يناير 2010 إلى دجنبر 2021. تراوح عمر المرضى ما بين 17 و80 سنة مع متوسط أعمار قدره 45 سنة وهيمنة الإناث بنسبة 92٪.

كانت الأعراض الجلدية وظاهرة رينود هي سبب الاستشارة الطبية الذي كشف عن التصلب الجلدي النظامي في جميع الحالات.

ينتج عن المرض سريريا أعراض جهازية متعددة، بما في ذلك الأعراض الجلدية (100٪)، أعراض الهيكل العظمي والمفاصل (80.7٪)، الجهاز التنفسي (69٪) والجهاز الهضمي (56٪).

من الناحية البيولوجية، كانت الأجسام المضادة للنواة إيجابية في 83.3٪ من الحالات وأجسام التصلب الجلدي 70 المضادة إيجابية في 29.3٪ من الحالات.

كان العلاج الأكثر استخدامًا هو الكورتيكوستيرويدات (67٪) والكولشيسين (82.5٪)، وكان العلاج الأمثل في الحالات الصعبة هو جرعات وريدية من السيكلوفوسفاميد يليها استكمال العلاج بالأزاثيوبرين. لوحظ تطور إيجابي مع السيطرة على المرض في 68٪ من الحالات، والانتكاسات في 13٪ من الحالات، ونسبة الوفاة قد مثلت 4٪.

**الكلمات الأساسية:** التصلب الجلدي النظامي، الشكل المحدود، الشكل المنتشر، الأجسام المضادة

للنواة، أجسام التصلب الجلدي 70 المضادة، العلاج المثبط للمناعة.



# ANNEXES



Fiche d'exploitation

N° dossier	Année :	NE	AH	N° téléphone

**I – Données sociodémographiques :**

Sexe : (1) H  (2) F   
Age:  
Origine: (1) Urbain  (2) 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) Dysthyroïdies 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 :**

- |                                   |                          |                                     |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| <b>1)</b> Arthralgies / Arthrites | <input type="checkbox"/> | <b>2)</b> Myalgies                  | <input type="checkbox"/> |
| <b>3)</b> Rétractions digitales   | <input type="checkbox"/> | <b>4)</b> Syndrome du canal carpien | <input type="checkbox"/> |
| <b>5)</b> Autres                  | <input type="checkbox"/> | .....                               |                          |
| <b>0)</b> Absente                 | <input type="checkbox"/> |                                     |                          |

**5- Atteintes viscérales**

• Respiratoire :

- |                               |                            |                            |                            |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>1)</b> Dyspnée d'effort    | : <input type="checkbox"/> | <b>5)</b> Râles crépitants | : <input type="checkbox"/> |
| <b>2)</b> Toux                | : <input type="checkbox"/> |                            |                            |
| <b>3)</b> Douleurs thoracique | : <input type="checkbox"/> |                            |                            |
| <b>4)</b> Hémoptysies         | : <input type="checkbox"/> |                            |                            |

• Cardiaque :

- |                                     |                            |                              |                            |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>(1)</b> Syncopes / lipothymies   | : <input type="checkbox"/> | <b>(4)</b> rythme irrégulier | : <input type="checkbox"/> |
| <b>(2)</b> Syndrome coronarien aigu | : <input type="checkbox"/> | <b>(5)</b> Eclat de B2 au    | : <input type="checkbox"/> |
| <b>(3)</b> Insuffisance cardiaque   | : <input type="checkbox"/> |                              |                            |

• Digestive :

- |                                |                            |                                 |                            |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| <b>(1)</b> Reflux œsogastrique | : <input type="checkbox"/> | <b>(7)</b> Météorisme           | : <input type="checkbox"/> |
| <b>(2)</b> Epigastralgies      | : <input type="checkbox"/> | <b>(8)</b> Atteinte ano-rectale | : <input type="checkbox"/> |
| <b>(3)</b> dysphagie           | : <input type="checkbox"/> | <b>(9)</b> troubles du transit  | : <input type="checkbox"/> |
| <b>(4)</b> Dénutrition         | : <input type="checkbox"/> |                                 |                            |

**Sclérodémie systémique au service de médecine interne –CHU Mohammed VI de Marrakech–**

---

(5) Hémorragies digestives :

(6) Syndrome occlusif :

• Rénale :

(1) HTA :

(3) BU (hématurie) :

(2) BU (protéinurie) :

(0) Absentes :

• Neurologique :

(1) Crise comitiales :

(3) Déficit central :

(2) Troubles psychiatriques :

(4) Autres : .....

Autres atteintes viscérales :

-----  
-----

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

Bilan demandé	Résultats
<b>Biologie</b>	
Numération formule sanguine	<p><b>(1)Anémie</b> : <input type="checkbox"/></p> <p>- <b>(2)Normochrome macro/normocytaire</b> : <input type="checkbox"/></p> <p>- <b>(3)Hypochrome microcytaire</b> : <input type="checkbox"/></p> <p>- <b>(4)Thrombopénie</b> ; <input type="checkbox"/></p> <p>- <b>(5)Leucopénie</b> : <input type="checkbox"/></p> <p>- <b>(6)Hyperleucocytose</b> : <input type="checkbox"/></p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
VS / CRP	<p>VS = ..... CRP =.....</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
Bilan d'hémostase	<p>TP =..... TCA= .....</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
Bilan hépatique	<p><b>(1) cytolyse</b> : <input type="checkbox"/> <b>(2) autres</b> :</p> <p><input type="checkbox"/>.....</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
Bilan rénal	<p>Urée= ..... Créatinine = ..... PU24h=.....</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
Bilan phosphocalcique	<p>Calcémie=..... Phosphorémie=..... calciurie 24h =.....</p> <p>(albumine =.....)</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
CPK	<p>CPK=.....</p>



**Sclérodémie systémique au service de médecine interne –CHU Mohammed VI de Marrakech–**

	Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
Autres	
<b>Imagerie</b>	
Rx thorax	<p>(1)Syndrome interstitiel : <input type="checkbox"/>      (2) microcalcifications : <input type="checkbox"/></p> <p>(3)Epanchement pleural : <input type="checkbox"/></p> <p>(4) Autres : <input type="checkbox"/>.....</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
Radiographie des membres (Mains, pieds, autres)	<p>(1)Calcifications sous cutanées : <input type="checkbox"/></p> <p>(2)Acro-ostéolyses : <input type="checkbox"/></p> <p>(3) déminéralisation : <input type="checkbox"/></p> <p>(4) Autres <input type="checkbox"/>.....</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
TDM thoracique	<p>(1)Pneumopathie interstitielle : <input type="checkbox"/></p> <p align="center">(2)Verre dépoli <input type="checkbox"/></p> <p align="center">(3)Rayon de miel <input type="checkbox"/></p> <p>(4) bronchiectasies : <input type="checkbox"/></p> <p>(5)Fibrose pulmonaire : <input type="checkbox"/></p> <p>(6)Autres : <input type="checkbox"/>.....</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
Echocardiographie :	<p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTAP : <input type="checkbox"/> (Gradient OD/VD =.....)</li> <li>• FE =</li> </ul> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
Capillaroscopie	<p><b>Résultats :</b></p> <p>(1)Mégacapillaires : <input type="checkbox"/></p>

	<p><b>(2)</b>Raréfactions des capillaires : <input type="checkbox"/></p> <p><b>(3)</b>Hémorragies : <input type="checkbox"/></p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
Fibroscopie œsogastrique	<p><b>(1)</b>Œsophagite : <input type="checkbox"/> <b>(3)</b> compliquée : <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>.....)</p> <p><b>(3)</b>Télangiectasies (muqueuses) : <input type="checkbox"/></p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>
<b>EFR</b>	
Résultat :	
DLCO	
CPT	
	Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/>
<b>Autres bilans</b>	
EKG	<p>Anormal :</p> <p><input type="checkbox"/>.....</p> <p align="right">Normal : <input type="checkbox"/> Non fait : <input type="checkbox"/></p>

**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 antitopo-isomérase 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 :**

- Systémique – Sd dechevauchement: **(1)**  
 Systémique cutanée limitée **(2)**  
 Systémique cutanée diffuse **(3)**

**VI- Evolution :**

1- Traitement reçu

	Nom de molécules	Posologie	Indication
CTC			
IS			
IC			
Autres			

2- réponse au traitement :

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

3- Complications aiguës

- Crise rénale sclérodermique : **(1)**  
 cardiaques : **(2)**  pulmonaires : **(3)**  digestives : **(4)**  
 Transfert en réanimation : **(5)**

Cause : .....

Décès : **(6)**

Cause : .....

- Absentes **(0)**



## **BIBLIOGRAPHIE**



- 1. Puzenat E., Aubin F., Humbert P.**  
Sclérodermie systémique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98–505–A–10, 2010.
- 2. Marie I, Cabane J.**  
Ethiopathogénie des sclérodermies. Rev Prat 2002;52:1873–81
- 3. Ranque B, Mouthon L.**  
Geoepidemiology of systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2010;9(5):A311–8
- 4. Magnant J, Diot E.**  
Sclérodermie systémique: épidémiologie et facteurs environnementaux. La Presse Médicale. 2006 Dec; 35(12): p. 1894–1901
- 5. Didier K, et al.**  
Actualités dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques
- 6. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al.**  
Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988 ; 15 :202–5
- 7. LeRoy EC, Medsger TA, Jr.**  
Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001 ; 28 : 1573–6
- 8. W.Bani, M.Ben Seif, I.Ben Ghorbel, L.Laadhar, T.Ben Salem, I.Ayadi, M.H.Houman, M.Sellami**  
Intérêt des autoanticorps au cours de la sclérodermie systémique La Revue de Médecine Interne Volume 40, Supplement 1, June 2019, Pages 230– 231
- 9. Steen VD, Medsger TA.**  
Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 2000;43:2437–44
- 10. Steen VD, Medsger TA.**  
Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. Ann Rheum Dis 2007;66:940–4
- 11. 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
- 12. David M. A**  
Case of Sclerodermia Mentioned by Hippocrates in His Aphorisms. Koroth Jérusalem. 1981; 8(1–2): p. 6163.
- 13. Schullian DM.**  
A Translation of Galen's Hygiene (De Sanitate Tuenda). Bulletin of the Medical Library Association. 1953 Apr; 41(2): p. 131–9.

- 14. Laborde HA, Young P.**  
Historia de la esclerosis sistémica Historia y filosofía de la medicina. Gaceta Médica de México. 2012; 148: p. 201–8.
- 15. 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, MDFRS. Philosophical Transactions. 1753; 48: p. 579–587.
- 16. 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.
- 17. 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.
- 18. Beck JS, Anderson JR, Gray KG, Rowell NR.**  
Antinuclear and precipitating autoantibodies in progressive systemic sclerosis. The Lancet. 1963; 282(7319): p. 1188–1190.
- 19. 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.
- 20. 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.
- 21. JARZABEK–CHORZELSKA M, BLASZCZYK M, JABLONSKA S, Chorzelski T, Kumar V, Beutner EH.**  
Scl 70 antibody—a specific marker of systemic sclerosis. British Journal of Dermatology. 1986; 115(4): p. 393–401.
- 22. American Rheumatism Association**  
Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis and rheumatism. 1980 May; 23(5): p. 581–90.
- 23. 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.
- 24. 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.

- 25. 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.
- 26. LeRoy EC, Medsger TA.**  
Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2001 Jul; 28(7): p. 1573–6.
- 27. 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.
- 28. 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.
- 29. 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.
- 30. 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.
- 31. Fleischmajer R, Perlish JS.**  
Capillary alterations in scleroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1980 Feb; 2(2): p.161–70.
- 32. Kahaleh B, Mulligan–Kehoe MJ.**  
Mechanisms of Vascular Disease. In Kahaleh B, Mulligan–Kehoe MJ. *Scleroderma*. Boston, MA: Springer US; 2012. p. 227–246.
- 33. 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.
- 34. 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.
- 35. 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.

- 36. 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.
- 37. 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.
- 38. 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.
- 39. 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.
- 40. 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.
- 41. 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.
- 42. 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.
- 43. Ren Y, Savill J.**  
Apoptosis: The importance of being eaten. Cell Death and Differentiation. 1998 Jul 10; 5(7): p. 563–568.
- 44. 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.
- 45. 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.
- 46. 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.
- 47. 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.
- 48. 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.
- 49. Varga J, Abraham D.**  
Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *Journal of Clinical Investigation*. 2007 Mar 1; 117(3): p. 557-567.
- 50. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B.**  
Myofibroblast contraction activates latent TGF- $\beta$ 1 from the extracellular matrix. *The Journal of Cell Biology*. 2007 Dec 17; 179(6): p. 1311-1323.
- 51. Pannu J, Trojanowska M.**  
Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 2004 Nov; 16(6): p. 739-45.
- 52. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF.**  
Role of Transforming Growth Factor  $\beta$  in Human Disease. *New England Journal of Medicine*. 2000 May 4; 342(18): p. 1350-1358.
- 53. Jelaska A, Korn JH.**  
Role of apoptosis and transforming growth factor  $\beta$ 1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2000 Oct 1; 43(10): p. 2230-2239.
- 54. Sakkas LI, Platsoucas CD.**  
Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? *Arthritis & Rheumatism*. 2004 Jun; 50(6): p. 1721-1733.
- 55. 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.
- 56. 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.
- 57. 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.
- 58. 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.

- 59. 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.
- 60. Pannu J, Trojanowska M.**  
Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004; 16(6).
- 61. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M.**  
Increased Expression of TGF- $\beta$  Receptors by Scleroderma Fibroblasts: Evidence for Contribution of Autocrine TGF- $\beta$  Signaling to Scleroderma Phenotype. *Journal of Investigative Dermatology*. 1998 Jan; 110(1): p. 47–51.
- 62. 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.
- 63. Ihn H.**  
Autocrine TGF- $\beta$  signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Journal of Dermatological Science*. 2008 Feb; 49(2): p. 103–113.
- 64. 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.
- 65. 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.
- 66. 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.
- 67. 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.
- 68. 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.

**69. Luo Y, Wang Y, Wang Q, Xiao R, Lu Q.**

Systemic sclerosis: Genetics and epigenetics. *Journal of Autoimmunity*. 2013 Mar; 41: p. 161–167.

**70. Ramos PS, Silver RM, Feghali-Bostwick CA.**

Genetics of systemic sclerosis: recent advances. *Current opinion in rheumatology*. 2015 Nov; 27(6): p. 521–9.

**71. Allanore Y.**

Physiopathologie de la sclérodémie systémique. *médecine/sciences*. 2016 Feb 2; 32(2): p. 183–191.

**72. 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.

**73. 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.

**74. 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.

**75. 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.

**76. 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.

**77. 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.

**78. 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.

- 79. Kayem G, Batteux F.**  
Immunologie de la grossesse. *La Presse Médicale*. 2008 Nov; 37(11): p. 1612–1619.
- 80. Medsger TA, Masi AT.**  
Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of Internal Medicine*. 1971; 74(5): p. 714–721.
- 81. 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.
- 82. 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.
- 83. 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.
- 84. 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.
- 85. 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.
- 86. 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.
- 87. Hoffmann–Vold AM, Midtvedt , Molberg , Garen T, Gran JT.**  
Prevalence of systemic sclerosis in south–east Norway. *Rheumatology*. 2012; 51(9): p. 1600–1605.
- 88. 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.
- 89. 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.
- 90. 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.

91. **Braham A, Baccouche D, Ben Ghorbel I, Mokni M, Houman MH, Ben Osman-Dahri A, et al.**  
La sclérodermie systémique en Tunisie, étude de 71 observations. *La Revue de Médecine Interne*. 2003 Dec; 24(24): p. 428s–429s.
92. **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.
  
93. **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.
94. **Lamzef L, Zoubida T, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M.**  
La sclérodermie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2012 Nov; 33: p. S149–S150.
95. **Bouissar W, Alaoui FZ, Moudatir M, Echchilali K, El Kabli H.**  
L'atteinte cutanéomuqueuse de la sclérodermie : étude de 142 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2015 Jun 1; 36: p. A91.
96. **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.
97. **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).
98. **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.
99. **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.
100. **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.
101. **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.
- 102. Ikhelk R, Amal S.**  
Sclérodermie 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.
- 103. Raynaud's Syndrome by Tcal** at “ en.wikipedia” [CC BY-SA 3.0]  
(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) fWC..
- 104. 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.
- 105. Hachulla É.**  
Sclérodermie systémique. EMC – Traité de médecine AKOS. 2009 Jan; 4(2): p. 1–6.
- 106. Lamzef L, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M.**  
La sclérodermie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2012 Jun; 33: p. S149–S150.
- 107. Artaguine H, Hocar O, Akhadari N, Essaadouni L, Amal S.**  
Les sclérodermies systémiques à travers une série de 73 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2016 Apr 1; 143(4): p. S34.
- 108. Bellando–Randone S, Guiducci S, Matucci–Cerinic M.**  
Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2012; 122 Suppl 1: p. 18–23.
- 109. 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.
- 110. 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.
- 111. Planchon B, Pistorius MA.**  
[Capillaroscopy and vascular acrosyndromes]. *Journal des maladies vasculaires*. 1999 Dec; 24(5): p. 357–62.
- 112. 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.
- 113. 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.
- 114. 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.
- 115. 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.
- 116. 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.
- 117. 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.
- 118 Morrisroe, K., Stevens, W., Sahhar, J. et al.**  
Digital ulcers in systemic sclerosis: their epidemiology, clinical characteristics, and associated clinical and economic burden. *Arthritis Res Ther* 21, 299 (2019).
- 119. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I.**  
Calcinosis in Rheumatic Diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005 Jun; 34(6): p. 805–812.
- 120. Nitsche A.**  
Raynaud, Digital Ulcers and Calcinosis in Scleroderma. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2012 Sep 1; 8(5): p. 270–277.
- 121. DermNetz.topics : calcinosis–cutis, Systemic sclérosis ,Image b.**
- 122. 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.
- 123. 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.
- 124. 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.

- 125. Hetzer S, Buhren BA, Schrupf H, Bölke E, Meller S, Kammers K, et al.**  
Retrospective analysis of the frequency of centropal telangiectasia in systemic sclerosis patients treated with bosentan or ilomedin. *European journal of medical research*. 2014 Jan 10; 19(1): p. 2.
- 126. 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.
- 127. 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.
- 128. 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.
- 129. 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.
- 130. 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 (Itinéraire–Sclérodémie). *The Journal of rheumatology*. 2009 Jul 1; 36(7): p. 1470–6.
- 131. 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.
- 132. 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.
- 133. 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.
- 134. Forbes A, Marie I.**  
Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009 Jun 1; 48(Supplement 3): p. iii36–iii39.



- 135. Tian XP, Zhang X.**  
Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World journal of gastroenterology*. 2013 Nov 7; 19(41): p. 7062–8.
- 136. Singh A, Khan AA, Krall R, Mirza ZK.**  
16Y/O Female with “Watermelon Stomach”? *Case reports in medicine*. 2015 Jul 21; 2015: p. 725341.
- 137. MARIE I.**  
Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique. *La Presse médicale*. 2006; 35(12): p. 1952–1965.
- 138. 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.
- 139. 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.
- 140. 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.
- 141. 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.
- 142. 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.
- 143. 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.
- 144. 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.
- 145. 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.

- 146. 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.
- 147. Frikha F, Bahloul Z.**  
[Renal disease in a patient with systemic sclerosis]. *The Pan African medical journal*. 2015; 21: p. 257.
- 148. 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.
- 149. 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.
- 150. Hachulla E.**  
Hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodémie systémique. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2013 Mar; 38(2): p. 71–72.
- 151. Rich SE.**  
Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension.  
<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html> . 1998.
- 152. 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.
- 153. 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.
- 154. 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.
- 155. 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.
- 156. 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.

- 157. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M.**  
Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus*. 2005 Sep 2; 14(9): p. 702–707.
- 158. Lambova S.**  
Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World journal of cardiology*. 2014 Sep 26; 6(9): p. 993–1005.
- 159. 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.
- 160. 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.
- 161. Champion HC.**  
The Heart in Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008 Feb; 34(1): p. 181–190.
- 162. Launay D, Groote PD, Gaxotte V, Charlanne H, Beregi JP, Hatron PY, et al.**  
Atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique.: John Libbey Eurotext; 2006.
- 163. 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.
- 164. 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.
- 165. 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.
- 166. 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.
- 167. Y. Cherif, R. Ben Salah, F. Frikha et al .**  
Sclérodémie systémique : à propos de 77 cas. 70e Congrès de la Société nationale française de médecine interne, Paris, *La Revue de médecine interne* 35S (2014) 183–287 256.
- 168. 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.
- 169. 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.
- 170. 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.
- 171. 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.
- 172. 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.
- 173. Lóránd V, Czirják L, Minier T.**  
Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *La Presse Médicale*. 2014 Oct; 43(10): p. e315–e328.
- 174. 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.
- 175. 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.
- 176. 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.
- 177. 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.
- 178. 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.
- 179. 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.
- 180. 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.
- 181. 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.
- 182. 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.
- 183. Koutaissoff S, Vanthuyne M, Houssiau F, Malghem J.**  
Atteintes ostéoarticulaires des mains dans la sclérose systémique. *Journal de Radiologie*. 2009; 90(10): p. 1263.
- 184. Steen VD.**  
Scleroderma renal crisis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003 May; 29(2): p. 315–33.
- 185. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA.**  
Assessment of kidney involvement. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003; 21(3 Suppl 29): p. S29–31.
- 186. Bussone G, Noël LH, Mouthon L.**  
Manifestations rénales de la sclérodémie systémique. *EMC – Néphrologie*. 2006 Jan; 1(1): p. 1–7.
- 187. 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.
- 188. 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.
- 189. Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN.**  
Intracerebral calcification in systemic sclerosis. *Stroke*. 1999; 30(10): p. 2183–2185.
- 190. Averbuch–Heller L, Steiner I, Abramsky O.**  
Neurologic Manifestations of Progressive Systemic Sclerosis. *Archives of Neurology*. 1992 Dec 1; 49(12): p. 1292–1295.
- 191. 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.

- 192. 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.
- 193. 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.
- 194. 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.
- 195. 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.
- 196. 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.
- 197. 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.
- 198. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avedimento 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.
- 199. 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.
- 200. 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.
- 201. 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.
- 202. B. Admou, N Arji, F Seghrouchni, et al.**  
Faible prévalence des anticorps anti-centromère dans la sclérodémie au Maroc (à propos de 272 cas). *JLE*, Vol 65, num 3, Mai–Juin 2007.

- 203. A Stochmal, J Czuwara, M Trojanowska, L Rudnicka.**  
Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update Clin Rev Allergy Immunol.2020  
Feb;58(1):40–51
- 204. Binan Y, Konan M, Acko U.**  
Sclérodermie systémique : aspects démographique, clinique, sérologique et thérapeutique dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital Saint-Louis de paris : à propos de 75 cas
- 205. Andrea Low Hsiu Ling, MRCP, MCI, Teng Gim Gee, MBBS, MCI.**  
Disease Characteristics of the Singapore Systemic Sclerosis Cohort. Singapore Healthcare Poceedings.
- 206. Mierau R. Moinzadeh P. Riemekasten G. et al.**  
Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma. Arthritis research & therapy. 2011; 13(5): p. R172.
- 207. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M et al.**  
Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic fea–tures and survival in 1,012 Italian patients.  
Med 2002;81:139–53
- 208. Wang J, Assassi S, Guo G, Tu W, Wu W, Yang L, et al.**  
Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. Clin rheum. 2013 May; 32(5): p. 617–21
- 209. Poormoghim H, Moghadam AS, Moradi–Lakeh M et al.**  
Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features in 100 Iranian patients. Rheumatol Int 2013 : 33(8):1943–1950.
- 210. Hoa S, HudsonM, Troyanov Y, Proudman S,Walker J, StevensW, Nikpour M, et al.**  
Single–specificity anti–Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations. Medicine (Baltimore) (2016) 95(35):e4713.
- 211. Zinoun M, Hali F, Benchikhi H.**  
Les sclérodermies systémiques: profil épidémio–clinique à travers une série de 56 cas. Annales de Dermatologie et de Vénérologie; 2014. p. S471–S472.
- 212. Sharma S, Kumar U.**  
Scleroderma overlap syndromes. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016 Sep 1; 19(9): p. 831–833.
- 213. Barnes J, Mayes MD.**  
Epidemiology of systemic sclerosis. Current Opinion in Rheumatology. 2012 Mar; 24(2): p. 165–170.
- 214. 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.

- 215. 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.
- 216. Hudson M, Rojas–Villarraga A, CoralAlvarado 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.
- 217. Balbir–Gurman A, Braun–Moscovici Y.**  
Scleroderma overlap syndrome. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2011 Jan; 13(1): p. 14–20.
- 218. 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.
- 219. 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.
- 220. Elhattab F, Essaadouni L.**  
Incidence du lupus systémique à Marrakech. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech*; 2013.
- 221. Nagaraya V, Denton CP, Khanna D.**  
Old medications and new targeted therapies in systemic sclerosis. *Oxford Journal Rheum*, 2014 Jul
- 222. Denton CP, Khanna D.**  
Systemic sclerosis. *Lancet*. Volume 390, ISSUE 10103, P1685–1699, October 07, 2017
- 223. Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noel L, Guillevin L, Mouthon L.**  
Crise rénale sclérodémique. *Presse Med* 2006;35:1966–74
- 224. Steen VD, Medsger TA Jr.**  
Case–control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41(9):1613–9
- 225. HACHULLA E, AGARD C, ALLANORE Y, AVOUAC J, BADER–MEUNIER B, BELOTA, et al.**  
Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodémie Systémique, 2017
- 226. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB.**  
Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 364–72.
- 227. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al.**  
A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351–58
- 228. Tashkin DP, Elashoff R, Clements Pi, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al.**



- Effect of one year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(10):1026–34.
- 229. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al.**  
A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962–70
- 230. M.Benasr, F.Jaziri, W.Skouri, T.Sami, K.Ben Abdelghani, T.Ben Abdallah.**  
Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique. À propos de 54 patients. *Rev de Méd Intern Vol 37, Supp*, June 2016, P : 213.
- 231. Ehrlich H P, Bornstein P.**  
Microtubules in transcellular movement of procollagen. *Nature New Biol* 1972; 238: 257–60.
- 232. Harris E D, Evanson J M, Krane S M.**  
Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 669
- 233. Medsger, T. A.**  
Treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 50 (Supplement 4), 877–886.
- 234. Alarcon-Segovia D, Ibanez G, Kershenovich D, et al.**  
Treatment of scleroderma by modification of collagen metabolism. A double-blind trial with colchicine vs placebo. *J Rheumatol* 1974; 1 (suppl 1): 97.
- 235. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G, et al.**  
Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979; 6: 705–12.
- 236. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE and al.**  
Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study.
- 237. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE.**  
Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841–7
- 238. Frances C, Allanore Y, Cabane J, Carpentier P, Dumontier C, Hachulla E, et al.**  
Management of digital ulcers from systemic scleroderma. *Presse Méd* 2008;37(2Pt2):271–85
- 239. Terfani D. J. , Z.Houari, K.Betahar, S.Lellou et al.**  
Atteinte pulmonaire d'une sclérodémie systémique (SSC) : aspect clinique, thérapeutique et évolutif Service de pneumologie, EHU, Oran, Algérie. *Rev Malad Resp Vol32, Supp*, Jan 2015, P :277–278
- 240. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger Jr TA, et al.**  
Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis.

- A multicenter, placebocontrolled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199–206
- 241. Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Bjerring P, Heickendorff L.**  
Treatment of ischaemic ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:236–8.
- 242. Bettoni L, Geri A, Danieli E et al.**  
Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median age of 3 years. *Clin Rheum*; 2002 Jun;21(3):244–50
- 243. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, Steen VD et al.**  
Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994 Feb 1;120(3):199–206.
- 244. P.M. Gaylarde, O.T.TAN, I.SARKANY**  
Blood flow changes with naftidrofuryl in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon  
*British Journal of Dermatology* (1980) Volume 102, issue 1. page 7
- 245. M. DUBOS .**  
Intérêt d'une approche pluridisciplinaire dans l'évaluation et la prise en charge du handicap lié à la sclérodémie systémique , Université de Limoges, 2015
- 246. Ait Bassidi A., Moudden M. et al.**  
La sclérodémie systémique (à propos de 13 cas), l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. 2020
- 247. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al.**  
Effect of Sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis – analysis from a single centre pilot study.  
*Ann Rheum Dis* 2010;69:1475–8.
- 248. Hachulla E, Hatron P-Y, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jego P, et al.**  
Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1009–15
- 249. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al.**  
Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–57
- 250. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al.**  
Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–903.
- 251. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galié N, et al.**  
Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue disease.
- 252. LACOSTE M.**  
Etude descriptive monocentrique de la file active des patients atteints de sclérodémie

systémique. [thèse du doctorat en médecine] Service de méd interne A du CHU de Limoges le 26 sep 2017

- 253. O.Bielecka, R Landewé, J Avouac, et al.**  
EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum* 19 Jan 2009
- 254. Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA.**  
Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade.  
*N Engl J Med* 1979;300:1417-19
- 255. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr.**  
Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-7
- 256. Steen VD, Medsger TA Jr.**  
Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600-3
- 257. S. Panopoulos ,K. Chatzidionysiou ,MG Tektonidou .**  
Treatment modalities and drug survival in a systemic sclerosis real-life patient cohort. *Arthritis Research & Therapy* vol 22, Articl num: 56 (2020)
- 258. CP Simeon-Aznar , V. Fonollosa-Pla , Carles Tolosa-Vilella , et al.**  
Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death. *Med (Baltimore)*. 2015 Oct
- 259. Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM.**  
Determinants of Morbidity and Mortality of Systemic Sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):269-77E86
- 260. Denton CP , Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM.**  
Improved survival in systemic sclerosis. A retrospective cohort study. *QJM*. 2010 Feb 1;103(2):109-15.
- 261. M. Rubio-Rivas et al.**  
Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE) *Clin. Exp. Rheumatol.*, févr. 2017
- 262. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al.**  
Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1067-77.
- 263. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al.**  
Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann of the RheumDiseases*. 2017 Nov; 76(11): p. 1897-1905
- 264. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y.**  
Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and

- meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2012;51:1017–26
- 265. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V.**  
Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:208–19.
- 266. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O’Callaghan DS, Jais X, et al.**  
Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010 Sep 1;36(3):549–55.
- 267. Miller DP, Gomberg-Maitland M, Humbert M.**  
Survivor bias and risk assessment. *Eur Respir J.* 2012 Sep 1;40(3):530–2
- 268. Gouet D, Azais I, Marechaud R et al.**  
Pronostic de la sclérodermie généralisée. Etude rétrospective de 78 observation. *Rev Med Interne* 1986 ;7:233–4
- 269. 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 feature at diagnosis as preventive factors for survival. *Medicine* 2002;81:154–67.

# قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال  
بأدلا وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقتل.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأدلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أبا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي،

نقية مما يشينها اتجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 131

سنة 2023

## التصلب الجلدي النظامي في مصلحة الطب الباطني -المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش-

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/03/07

من طرف

**السيد منير مشنك**

المزاداد في 6 يناير 1997 بالعيون

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية:

التصلب الجلدي النظامي، الشكل المحدود، الشكل المنتشر، الأجسام المضادة للنواة، أجسام  
التصلب الجلدي 70 المضادة، العلاج المثبط للمناعة

### اللجنة

الرئيس

م. الزياني

السيد

أستاذ في الطب الباطني

المشرف

ل. السعدوني

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

م. زحلان

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

ح. قاصف

السيد

الحكام

أستاذ في الطب الباطني