



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

Année 2026

Thèse N° 177

Sclérodermie Systémique au service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/05/2026

PAR

Mlle. Fatimazohra Saidi

Née le 16 septembre 1999 à Kalaat M'gouna

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS

Sclérodermie systémique – Connectivite – Forme limitée – Forme diffuse – Phénomène de Raynaud – Pneumopathie interstitielle diffuse – Anticorps antinucléaires – Anticorps anti-Scl70 – Traitement immunosuppresseur.

JURY

Mr. **M. ZYANI**

Professeur de médecine interne

PRESIDENT

Mr. **S. KADDOURI**

Professeur de médecine interne

RAPPORTEUR

Mr. **R. BOUCHENTOUF**

Professeur de Pneumo-phtisiologie

Mr. **Z. CHAHBI**

Professeur des maladies infectieuses

Mr. **A. BOUHAMIDI**

Professeur de dermatologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِفْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ۝ إِفْرَأْ
وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ
مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝ كَلَّا إِنَّ الْإِنْسَانَ لِرَبِّهِ لَإِتْغَابٍ ۝
۝ أَنْ يَرَاهُ إِسْتَعْجِلَ ۝ أَنْ يَرْجِعَ إِلَيْ رَبِّكَ الرَّجْعَى ۝ أَرَأَيْتَ الَّذِي يَنْهَى عَبْدًا
إِذَا صَلَّى ۝ أَرَأَيْتَ إِنْ كَانَ عَلَى الْهُدَى ۝ أَوْ أَمَرَ بِالتَّقْوَى ۝
۝ أَرَأَيْتَ إِنْ كَذَّبَ وَتَوَلَّى ۝ ۝ أَلَمْ يَعْلَمْ بِأَنَّ اللَّهَ يَرَى ۝
۝ كَلَّا لَئِنْ لَمْ يَنْتَهِ ۝ لَنَسْفَعًا بِالنَّاصِيَةِ ۝ نَاصِيَةٍ
كَذِبَةٍ خَاطِيَةٍ ۝ ۝ فَلَئِنْ نَادَيْتَهُ ۝ سَنَدْعُ الزَّبَانِيَةَ ۝
كَلَّا لَا تَطِعُهُ وَاسْجُدْ وَاقْتَرِبْ ۝ ۝

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ
إِذَا خَلْنِي
مُدْخِلْ صَدَقَ
وَأَخْرِجْنِي
صَدَقَ وَأَجْعَلْ
لِي مِنْ لَدُنْكَ
تَقْوًى لَطِيفًا
نَصِيرًا



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
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation

20	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
28	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
29	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
30	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
31	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
43	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
44	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie
45	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
46	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
47	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
48	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
49	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
50	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
51	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie

52	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
53	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
54	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
55	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
56	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
57	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
58	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
59	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
60	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
61	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
62	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
63	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
64	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
65	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
68	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
69	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
70	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
71	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
72	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
73	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
74	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
75	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
76	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
77	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
78	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
80	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
81	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique

82	BELKHOUE Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
83	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
84	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
85	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
86	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
87	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
88	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
89	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
90	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
91	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
92	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
93	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
94	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
95	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
96	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
97	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
98	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
99	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
100	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
101	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
102	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
103	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
104	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
105	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
106	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
107	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
108	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
109	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
110	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
111	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
112	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire

113	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
114	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
115	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
116	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
117	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
118	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
119	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
120	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
121	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
122	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
123	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
124	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
125	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
126	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
127	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
128	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
129	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
130	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
131	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
132	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
133	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
134	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
135	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
136	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
137	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
138	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle

139	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
141	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
142	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
143	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
144	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
145	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
146	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
147	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
148	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
149	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
150	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
151	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
152	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie-pathologique
153	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
154	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
155	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
156	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
157	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
158	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
159	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
160	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
161	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et Toxicologie
162	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
163	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
164	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
165	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
166	MAOUJOUR Omar	Pr Ag	Néphrologie
167	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe

168	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
169	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
170	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
171	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
172	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
173	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
174	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
175	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
176	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
178	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
179	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
180	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
181	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
182	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
183	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
188	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
189	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
190	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
191	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
192	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
193	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
194	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
195	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
196	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
197	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
198	EL KHAASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique

199	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
200	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
201	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
202	ATMANI Nouredine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
203	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
205	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
206	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
207	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
209	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
210	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
211	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
212	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
213	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
215	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
216	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
217	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
218	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
219	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
220	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
221	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
222	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
223	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
224	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
225	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
226	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
227	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
228	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
229	EL AOUME Amal	Pr Ag	Orthodontie et orthopédie dento-

			faciale
230	WARDA Karima	MCHab	Microbiologie
231	SBAI Asma	MCHab	Informatique
232	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
233	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
234	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
235	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
236	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio- organique
237	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
238	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
239	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
240	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
241	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
242	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
243	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
244	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
245	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
246	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
247	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
248	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
249	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
250	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
251	AHMANNNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
252	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
253	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
254	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
255	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
256	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
257	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
258	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
259	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie

260	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
261	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie–virologie
262	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
263	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato–orthopédie
264	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato–orthopédie
265	AIT–DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
266	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
267	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
268	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
269	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
270	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
271	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio–vasculaire
272	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie–réanimation
273	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
274	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
275	CHATAR Achraf	MC	Urologie
276	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
277	HOUMAIID Hanane	MC	Gynécologie–obstétrique
278	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
279	NACIR Oussama	MC	Gastro–entérologie
280	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie–obstétrique
281	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
282	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
283	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie–obstétrique
284	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
285	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
286	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
287	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
288	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
289	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
290	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
291	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
292	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale

293	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
294	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
295	DAFIR Kenza	MC	Génétique
296	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
297	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
298	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
299	EL GUAZZAR Ahmed	MC	Chirurgie générale
300	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
301	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
302	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
303	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
304	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
305	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
306	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
307	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
308	EL GHOUUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
309	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
310	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
311	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
312	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
313	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
314	JENDOULI Omar	MC	Urologie
315	MANSOURI Maria	MC	Génétique
316	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
317	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
318	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
319	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
320	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
321	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
322	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
323	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
324	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie

325	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
326	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
327	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
328	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
329	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
330	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
331	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
332	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
333	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
334	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
335	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
336	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
337	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
338	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
339	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
340	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
341	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
342	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
343	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
344	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
345	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
346	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
347	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
348	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
349	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
350	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
351	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
352	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
353	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
354	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle

355	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
356	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
357	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
358	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
359	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
360	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
361	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
362	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
363	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
364	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
365	NABIL Mehdi	MC	Anesthésie-réanimation
366	KAAKOUA Mohamed	MC	Oncologie médicale
367	FIQHI Mohammed Kamal	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
368	BEN ELHEND Salah	MC	Radiologie
369	KHERRAB Anass	MC	Rhumatologie
370	AWATI El Mehdi	MC	Hématologie
371	HAOUANE Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
372	BOUABBADI Salah eddine	MC	Ophtalmologie
373	MOUNIR Reda	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
374	AHCHOUCH Siham	MC	Hématologie clinique
375	AZRIOUIL Ouhb	MC	Traumato-orthopédie
376	CHALOUAH Badr	MC	Traumato-orthopédie
377	EL BEJJAJ latimad	MC	Anatomie pathologique
378	BABA Zineb	MC	Rhumatologie
379	OUSSAYEH Imane	MC	Anesthésie-réanimation
380	KASSAL Ghizlane	MC	Pédiatrie Néonatalogie
381	RACHID Chayneze	MC	Pneumo-phtisiologie
382	BALILI Khaoula	MC	Neurologie
383	IGARRAMEN Tariq	MC	Biophysique
384	EL MAGHTOUM Hicham	MC	Anesthésie-réanimation
385	KAOUANI Douaa	MC	Pédiatrie

386	ESSOLI Samira	MC	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
387	HABCHANE Amal	MC	Pharmacologie
388	CHARIK Mohamed Amine	MC	Cardiologie
389	MEZDID Chaymae	MC	Anatomie
390	ROUHI Salma	MC	Hématologie
391	EL OUARRADI Assia	MC	Microbiologie–virologie
392	JOULAL Hajar	MC	Médecine interne

LISTE ARRETEE LE 25/11/2025



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Avec amour, respect et reconnaissance, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui m'ont soutenue tout au long de mon parcours et qui m'ont aidée à atteindre mon objectif.

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse



Tout d'abord à Allah,

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

Au bon Dieu, le Tout Puissant, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidée sur le droit chemin.

Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et ce que je serais Inchaallah.

Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

*À mon premier cadeau de Dieu : des parents en Or,
À ceux qui m'ont aimée et tout donné sans rien attendre en retour,
À ceux à qui je dois tout ce que je suis.*

*Merci pour votre soutien et votre amour inconditionnels. Merci
d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir aidée à me surpasser. Si je
suis là aujourd'hui c'est grâce à vous.*

*J'aurais beau vous remercier, aucun mot ne saura vous rendre
justice. Je vous dédie ce travail en espérant être à la hauteur de vos
attentes et de vos valeurs. Je vous aime du fond du cœur.*

وَأَخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الذَّلِيلِ مِنَ الرَّحْمَةِ وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا ﴿٢٤﴾

À ma très chère mère LAILA CHOKRI

*À 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*

À mon cher père EL HOUCINE SAIDI :

Il est des pères dont la force n'a pas besoin de s'imposer, mais qui façonne les destins par la constance, l'exigence bienveillante et la profondeur de l'exemple. Tu es de ceux-là, papa.

Tu as été ce guide discret et attentif, présent à chaque étape de mon parcours, m'éduquant avec patience, rigueur et confiance, et m'inculquant très tôt le goût de l'effort et de l'excellence.

Tu m'as soutenue tout au long de mon chemin scolaire, m'encourageant à toujours donner le meilleur de moi-même, à ne jamais me satisfaire du minimum lorsque le meilleur était possible. Dans ton regard exigeant et rassurant à la fois, j'ai appris à croire en mes capacités et à viser plus haut.

Au fil des années, j'ai pris conscience de la profonde ressemblance qui nous unit : dans la détermination silencieuse, dans l'attachement aux valeurs, dans cette force tranquille qui avance sans bruit mais ne renonce jamais.

Si aujourd'hui je me tiens à cette place, si ce parcours a pu s'accomplir, c'est parce que tu en as été le soutien indéfectible et la certitude discrète que rien n'était hors de portée.

Papa, tu as été mon repère, mon appui constant, celui qui a cru en moi avant même que je n'ose le faire. 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 travail est le fruit de ton éducation, de ta confiance et de ton engagement sans faille. Je te le dédie avec une fierté profonde et une gratitude infinie.

Que Dieu te comble de santé, de paix et de bonheur, et qu'Il te rende, en sérénité et en reconnaissance, tout ce que tu as semé avec sagesse, patience et amour.

À mon cher frère MOHAMMED SAIDI :

Mon frère, mon ami, et l'une de mes plus belles fiertés. Tu as su tracer ta propre route avec persévérance, prouvant que les plus beaux parcours sont ceux que l'on choisit avec conviction. Te voir aujourd'hui pleinement épanoui dans ta véritable vocation me remplit d'une joie immense.

Sache que ta grande sœur sera toujours là pour t'applaudir et te soutenir. J'attends avec impatience et une foi inébranlable le jour où je te verrai accomplir ton rêve pour devenir un éminent chirurgien-dentiste, Incha'Allah.

À ma très chère petite sœur IMANE SAIDI :

Tu es celle qui a comblé ma vie de bonheur depuis le jour de ta naissance. Je suis si fière d'être ta grande sœur, et je serai toujours là pour te guider, te protéger et t'aider à réaliser tes rêves. Je remercie Dieu pour ta présence, car tu es une source constante de joie et de réconfort. Tu es ce petit rayon de soleil qui apporte chaleur et tendresse à mes journées. Tu as toujours cru en moi, et j'espère ne jamais te décevoir, ma petite. Je te souhaite un avenir radieux, une vie pleine de bonheur et beau coup de réussite. Puisse Dieu te protéger, te procurer santé et longue vie, et exaucer tes vœux les plus chers.

À mon merveilleux petit frère ABDELJALIL SAIDI :

L'âme joyeuse et le cœur pur de notre famille. Ta présence est une source inépuisable de bonheur, et ta belle âme illumine la vie de tous ceux qui t'entourent.

En tant que grande sœur, je suis infiniment fière du jeune homme que tu deviens. Alors que tu t'apprêtes à bâtir ton avenir, je te souhaite de tracer une voie éclatante et de te forger une carrière à la hauteur de ton immense potentiel. Ne doute jamais de tes capacités et vise toujours plus haut, car je sais que tu es promis à de grandes choses. N'oublie jamais que tu trouveras toujours en moi un appui constant : je serai toujours à tes côtés pour t'accompagner, t'épauler et te soutenir inconditionnellement à chaque étape de ta vie.

*À la mémoire de mes GRANDS-PARENTS,
TLOHO, MOHAMED et ABDESLAM*

Ceux qui nous ont quittés physiquement, mais dont la bienveillance et les prières silencieuses continuent d'éclairer notre chemin. Aujourd'hui, en franchissant cette étape importante de ma vie, mes pensées se tournent vers vous avec beaucoup de nostalgie.

Que Dieu le Tout-Puissant vous accorde Son infinie miséricorde, apaise vos âmes et vous ouvre les portes de Son éternel Paradis.

À ma très chère grand-mère FATIMA,

Tes prières et tes encouragements ont été pour moi un grand soutien moral. Que Dieu te préserve santé et longue vie.

*À mes chers oncles MOHAMED, LEHSAN,
ABDESSAMAD, IBRAHIM, ADAM, YASSIN*

*À mes chères tantes FATIMA, AICHA,
MALIKA, FATIMA*

Et à toute les familles SAIDI ET CHOKRI,

*Je souhaite adresser, à travers ce travail, l'expression de mon
respect le plus profond et de ma gratitude sincère.*

*Vous avez été, chacun à votre manière, des soutiens précieux, des
présences rassurantes et des repères familiaux solides, offrant
encouragement, bienveillance et confiance.*

*Recevez ces lignes comme le témoignage d'une affection
respectueuse et reconnaissante.*

Que Dieu vous garde unis et vous accorde santé et sérénité.

À ma chère amie et binôme Dr AOUATIF SALIM :

*Ces années d'études médicales ont été une expérience inoubliable
que je suis heureuse d'avoir partagée avec toi. Ton soutien
indéfectible, ta détermination et ton esprit de camaraderie ont
grandement enrichi mon parcours. Nous avons traversé ensemble
des moments de joie, de stress et de réussite, et ta présence à mes
côtés a fait toute la différence. Merci pour tes encouragements
constants, ta capacité à me remonter le moral dans les moments
difficiles, ainsi que pour les nombreuses heures passées à étudier, à
échanger des idées et à travailler ensemble durant les gardes. Tu es
bien plus qu'une amie ; tu es une sœur et une véritable compagne de
parcours. En témoignage de l'attachement qui nous unit, je te dédie
ce travail. Puisse Dieu te préserver, t'apporter le bonheur et la
réussite, et t'aider à réaliser tous tes rêves. Que Dieu comble
également de bénédictions tes parents, en leur accordant une vie
longue et en pleine santé.*

À ma chère amie et consœur DR MARIA SAADIDINE :

Si la médecine a croisé nos chemins, c'est bien la vie en dehors de l'hôpital qui nous unit profondément. Au-delà de nos blouses blanches, tu es avant tout mon amie de tous les jours, mon évasion et une véritable sœur de cœur. Merci d'avoir toujours été présente pour moi, dans les moments de doute comme dans les moments de joie, bien loin du tumulte hospitalier. Ta générosité, ton écoute et ta force m'ont beaucoup inspirée. C'est avec une immense fierté que je vois la médecin brillante et dévouée que tu es devenue. Je te souhaite tout le bonheur du monde et une carrière couronnée de succès.

À ma chère amie et sœur de cœur DR SALMA SAMLALI

Je me souviens très bien de notre première rencontre à la faculté de médecine, un moment qui a marqué le début d'une belle aventure.

Au fil de ces années d'amitié, nous avons traversé ensemble des moments difficiles, des périodes stressantes et des instants fous. Ces expériences ont solidifié notre complicité, nourrie par nos éclats de rire et les défis que nous avons surmontés main dans la main.

Chaque instant vécu, chaque rire partagé et chaque promesse échangée occupent une place spéciale dans mon cœur, gravés pour l'éternité. Les mots me manquent pour exprimer pleinement l'immense appréciation que je ressens pour notre amitié. Que Dieu te protège et t'accorde tout le bonheur que tu mérites. J'espère sincèrement que notre amitié se renforcera au fil des années à venir.

***À ma merveilleuse cousine et amie intime, CHAÏMA
OURAHOU :***

Avoir une cousine est une chance, mais quand cette cousine est aussi une confidente et une amie de cœur, c'est une véritable bénédiction. Merci pour ton soutien inconditionnel et ta bonne humeur contagieuse qui apportent tant de lumière à mon quotidien.

Je tiens aujourd'hui à te dire à quel point je suis fière de la femme que tu es et de la brillante ingénieure que tu es devenue. Tu occupes une place unique et très spéciale dans mon cœur.

Trouve dans cette thèse le témoignage de mon profond attachement. Que Dieu illumine ton chemin, te protège et t'accorde le plus beau des avenir, couronné de succès et de bonheur.

À Dr MERIEM 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.

À tous mes enseignants qui m'ont transmis leur savoir, depuis la maternelle jusqu'aux bancs de la faculté À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.



REMERCIEMENTS



J'ai longuement hésité à choisir des mots dont la sémantique se hisse au niveau des sentiments de remerciement et de reconnaissance que je désire exprimer à votre intention. Ayez l'amabilité, vous prie-je, de combler ces mots de leur sens le plus fort et le plus profond.

**À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
PROFESSEUR MÉDECIN GÉNÉRAL MOHAMED
ZYANI,**

**PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE À L'HÔPITAL
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH,**

Nous sommes profondément sensibles à l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant d'assurer la présidence de notre jury de thèse.

Les occasions répétées de bénéficier de votre encadrement nous ont permis d'apprécier la qualité de votre engagement pédagogique ainsi que la noblesse de votre approche humaine. Votre disponibilité, votre courtoisie naturelle et votre attention constante à l'égard des étudiants témoignent d'un sens élevé de la transmission et d'une vocation authentique pour l'enseignement.

C'est avec un profond respect et une sincère reconnaissance que nous saluons l'honneur de bénéficier de votre présidence et de votre jugement éclairé lors de cette étape déterminante de notre parcours universitaire.

Veillez agréer, Chère professeur, l'expression de notre très haute considération, de notre profonde gratitude et de notre respect le plus distingué.

**À MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR COLONEL SAÏD KADDOURI,
PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE À L'HÔPITAL
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH**

Nous souhaitons vous exprimer notre immense reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'accompagner et de rapporter ce travail.

Au fil de l'élaboration de cette thèse, nous avons eu le privilège de bénéficier d'un encadrement attentif et constant, marqué par une disponibilité remarquable, une écoute sincère et un accompagnement empreint de patience et de justesse. Sans jamais compter votre temps, vous avez su nous guider avec discernement, nous orienter avec rigueur et nous soutenir avec une bienveillance constante.

Votre attitude au quotidien, empreinte de courtoisie, de respect et de considération envers autrui, témoigne d'une conception profondément humaine de la pratique médicale. La dignité de votre relation aux patients, votre simplicité et votre sens du devoir forcent l'admiration et constituent pour nous un modèle de comportement professionnel et humain.

Au-delà de l'apport scientifique, c'est une véritable leçon d'humanité, de responsabilité et d'engagement que vous nous avez transmise. Nous espérons sincèrement que ce travail saura être à la hauteur de vos attentes et digne de la confiance que vous nous avez accordée.

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de notre très haute considération, de notre profonde gratitude et de notre respect le plus distingué.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
BOUCHENTOUF RACHID
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR AU
SERVICE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE HÔPITAL
MILITAIRE AVICENNNE DE MARRAKECH*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger parmi
les membres de jury de cette thèse. Votre modestie, vos qualités
humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.
Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande
estime et de notre sincère reconnaissance.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
PROFESSEUR ZAKARIA CHAHBI
PROFESSEUR DES MALADIES INFECTIEUSES
HÔPITAL MILITAIRE AVICENNNE 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. 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 MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
BOUHAMIDI Ahmed
PROFESSEUR DE DERMATOLOGIE HÔPITAL
MILITAIRE AVICENNNE DE MARRAKECH*
*Je vous remercie pour la grande amabilité avec laquelle vous m'avez
accueillie, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail
en acceptant de le juger. Votre compétence et votre dévouement
sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession
médicale.
Veuillez trouver ici, chère maître, le témoignage de notre profond
respect, nos remerciements les plus sincères et de notre grande
estime.*

*À toute l'équipe du service de médecine interne
HOPITAL MILITAIRE AVICENNNE DE MARRAKECH,
Pour son accueil chaleureux, son accompagnement au quotidien et
le soutien précieux apporté durant la réalisation de cette thèse,
À tous les malades... Je leur souhaite prompt rétablissement.*

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



LISTE DES ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

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

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



LISTE DES FIGURES



Liste des figures :

- Figure 1** Répartition des patients selon le sexe
- Figure 2** Répartition des patients par tranches d'âge
- Figure 3** Répartition des patients selon l'origine géographique
- Figure 4** Les motifs de consultation dans notre série
- Figure 5** Phase œdémateuse de la sclérodermie : aspect de doigts boudinés (« Puffy fingers »).
- Figure 6** Troubles trophiques distaux : ulcères digitaux et cicatrices pulpaire séquellaires.
- Figure 7** Nécrose ischémique des pulpes digitales (gangrène sèche). Vues dorsale et palmaire.
- Figure 8** Nécrose ischémique distale des orteils (gangrène sèche). Vue plantaire.
- Figure 9** Télangiectasies cutanées du visage.
- Figure 10** Phénomène de Raynaud en phase syncopale
- Figure 11** Radiographie des mains et des avant-bras montrant une calcinose cutanée diffuse et extensive chez une patiente atteinte de ScS.
- Figure 12** Radiographies thoraciques montrant un syndrome interstitiel diffus bilatéral
- Figure 13** Anomalies de la tomodensitométrie thoracique dans notre série
- Figure 14** Les stades de la pneumopathie interstitielle diffuse au cours de la ScS.
- Figure 15** Résultats de la FOGD dans notre série
- Figure 16** Résultats de la capillaroscopie dans notre série
- Figure 17** Répartition selon la forme clinique
- Figure 18** Répartition des différents syndromes de chevauchement associés à la ScS dans notre série
- Figure 19** Réponse au traitement initial chez nos patients
- Figure 20** Répartition des patients de notre série selon leur évolution
- Figure 21** Les rôles du lymphocyte T dans la sclérodermie systémique
- Figure 22** Localisations principales de la fibrose au cours de la ScS
- Figure 23** Phénomène de Raynaud en phase syncopale [126]
- Figure 24** Manœuvre d'Allen [127]
- Figure 25** Sclérodermie systémique : capillaroscopie périunguéele
- Figure 26** Sclérodactylie débutante : phase œdémateuse (« Puffy fingers »).
- Figure 27** Sclérodactylie évoluée : flexion irréductible des doigts (aspect de « main en griffe »).
- Figure 28** Faciès sclérodermique
- Figure 29** Score de Rodnan modifié [140].

- Figure 30** Classification clinique des ulcères cutanés dans la sclérodermie systémique.
- Figure 31** Calcinose sous-cutanée dans le cadre d'une ScS (aspect clinique et radiologique) [153]
- Figure 32** Calcinoses sous-cutanées extériorisées, visibles sur une radiographie standard [151]
- Figure 33** Télangiectasies du visage.
- Figure 34** Désordres pigmentaires.
- Figure 35** Estomac pastèque ou ectasie vasculaire antrale [170]
- Figure 36** Aspect de fibrose pulmonaire diffuse à la TDM-HR
- Figure 37** Évolution de la rétraction tendino-cutanée (signe de la prière) au cours de la sclérodermie systémique : (A) signe de la « prière » positif stade modéré [222] ; (B) signe de la « prière » positif stade sévère [223].
- Figure 38** Radiographie des mains de face objectivant une acro-ostéolyse (flèches rouges) avec résorption des houppes phalangiennes distales [226].
- Figure 39** Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique de la sclérodermie systémique selon les recommandations de l'EULAR [20].



LISTE DES TABLEAUX



LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Les antécédents personnels chez les patients de notre série
Tableau II	Atteintes systémiques retrouvées dans notre série
Tableau III	Manifestations cutanées retrouvées dans notre série
Tableau IV	Manifestations ostéoarticulaires retrouvées dans notre série
Tableau V	Manifestations respiratoires retrouvées chez les patients de notre série
Tableau VI	Manifestations cardiaques retrouvées chez les patients de notre série
Tableau VII	Manifestations digestives retrouvées chez les patients de notre série
Tableau VIII	Résultats des radiographies de la main dans notre série
Tableau IX	Résultats des EFR chez les patients de notre série
Tableau X	Anomalies de l'échocardiographie chez les patients de notre série
Tableau XI	Anomalies de l'hémogramme chez les patients de notre série
Tableau XII	Aspects des anticorps antinucléaires retrouvés dans notre série
Tableau XIII	Titres des anticorps antinucléaires retrouvés dans notre série
Tableau XIV	Anticorps anti-antigènes solubles retrouvés chez les patients de notre série
Tableau XV	Répartition des critères diagnostiques ACR/EULAR 2013 dans notre série
Tableau XVI	Les différentes modalités thérapeutiques utilisées chez les patients de notre série
Tableau XVII	Prévalence et incidence de la sclérodémie systémique
Tableau XVIII	Critères de classification de l'ARA 1980
Tableau XIX	Critères de classification Leroy et Medsger 2001
Tableau XX	Critères de classification EULAR/ACR 2013 de la ScS.
Tableau XXI	Interleukines, facteurs de croissance et chémokines intervenant dans la fibrogénèse au cours de la sclérodémie systémique
Tableau XXII	Facteurs environnementaux incriminés dans la sclérodémie systémique
Tableau XXIII	États sclérodémiformes et pseudo-sclérodémies
Tableau XXIV	Comparaison du sex-ratio de la sclérodémie systémique selon les séries
Tableau XXV	Comparaison de la moyenne d'âge selon les séries
Tableau XXVI	Fréquence des formes cliniques de la sclérodémie systémique selon les séries
Tableau XXVII	Les manifestations cutanées au cours de la sclérodémie systémique
Tableau XXVIII	Les atteintes digestives au cours de la sclérodémie systémique
Tableau XXIX	Les atteintes respiratoires au cours de la ScS
Tableau XXX	Atteintes cardiaques retrouvées au cours de la sclérodémie systémique
Tableau XXXI	Manifestations musculaires au cours de la sclérodémie systémique

Tableau XXXII	Les atteintes ostéo-articulaires au cours de la sclérodermie systémique
Tableau XXXIII	Les atteintes neurologiques au cours de la sclérodermie systémique
Tableau XXXIV	Fréquence comparée des anticorps antinucléaires selon les pays
Tableau XXXV	Fréquence des anticorps anti-Scl70 et anti-centromère selon les séries
Tableau XXXVI	Les traitements administrés selon les séries
Tableau XXXVII	L'évolution des patients selon les séries



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Type de l'étude.....	5
1. Lieu	5
2. Durée	5
II.Méthodes :	5
III. Population cible	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion.....	5
3. Critères diagnostiques.....	6
IV. Paramètres étudiés	6
1. Paramètres cliniques	6
2. Paramètres paracliniques.....	6
3. Paramètres immunologiques	6
4. Modalités thérapeutiques	7
5. Evolution	7
V. Saisie et analyse des données	7
VI. Considérations éthiques	8
RESULTATS.....	9
I. Données épidémiologiques	10
1. Répartition selon le sexe	10
2. Répartition selon l'âge.....	10
3. Répartition selon l'origine géographique.....	11
4. Activité professionnelle	12
5. ATCDs	12
II. Données cliniques.....	12
1. Délai de consultation.....	12
2. Motif de consultation.....	12
3. Manifestations cliniques	13
III. Données para-cliniques	19
1. Imageries et explorations	19
2. Bilans biologiques	25
3. Bilans immunologiques	26
4. Étude Anatomopathologique	27
IV. Données Diagnostiques	28
1. Répartition selon la forme clinique	28
2. Critère EULAR/ACR 2013 du diagnostic de sclérodermie	28
3. Syndrome de chevauchement :	29
V. Prise en charge thérapeutique.....	31
VI. Evolution	32
1. La réponse au traitement initial	32

2. L'évolution et suivie.....	32
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	34
I. Histoire de la sclérodermie systémique	35
II. Incidence et prévalence	37
III. Les critères de classification de la sclérodermie systémique.....	38
IV. Physiopathologie.....	42
1. Dysfonctionnement endothélial dans la sclérodermie systémique	42
2. Les anomalies immunitaires	44
3. Fibrogènes au cours de la sclérodermie systémique.....	47
4. Conséquences cliniques	49
V. Les facteurs de risque de la sclérodermie systémique.....	51
1. Les facteurs génétiques	51
2. Les Facteurs environnementaux	51
3. Le rôle de la grossesse	51
VI. Etude Clinique :	52
1. Phénomène de Raynaud :.....	52
2. Manifestations cutanéomuqueuses :	55
3. Manifestations digestives	62
4. Manifestations cardiaques	63
5. Manifestations cardiaques	66
6. Manifestations musculo-squelettiques :	68
7. Atteinte rénale :	71
8. Autres atteintes :	73
VII. Sclérodermie systémique et cancer :	74
VIII. Diagnostic différentiel :	75
IX. Profil immunologique de la sclérodermie	76
X. Sclérodermie-Syndrome de chevauchement :	76
XI. Modalités thérapeutiques	77
1. Traitement de l'atteinte vasculaire : phénomène de Raynaud et ulcérations digitales	78
2. Traitement de l'atteinte pulmonaire : la Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID-ScS)	82
3. Traitement de l'HTAP	84
4. Traitement de l'atteinte cutanée (Sclérose cutanée)	84
5. Traitement de l'atteinte articulaire et musculo-squelettique	86
6. Traitement de l'atteinte rénale (Crise rénale sclérodermique)	87
7. Traitement de l'atteinte digestive	88
8. La place de la corticothérapie dans la sclérodermie systémique	88
9. Evolution et pronostic	90
DISCUSSION DES RESULTATS	93
I. Données épidémiologiques	94
1. Sexe	94
2. Age	95

II. Formes cliniques (Diffuse et limitée)	95
III. Etude clinique	97
1. Phénomène de Raynaud.....	97
2. Manifestations cutané-muqueuses	97
3. Manifestations digestives	100
4. Manifestations respiratoires	102
5. Manifestations cardiaques	104
6. Manifestations musculo-squelettique.....	106
7. Les atteintes ostéo-articulaire	107
8. Manifestations rénales	108
9. Autres atteintes	109
10. Les atteintes thyroïdiennes :.....	110
11. Les atteintes biologiques :.....	110
IV. Profil immunologique de la sclérodermie	111
V. Sclérodermie-Syndrome de chevauchement.....	114
VI. Modalités thérapeutiques	115
VII. Evolution et Pronostic	123
VIII. RECOMMANDATIONS	
CONCLUSION.....	125
RESUMES	127
ANNEXES	131
BIBLIOGRAPHIE	139



INTRODUCTION



La sclérodémie systémique (ScS) est une connective peu fréquente, dont la signature pathologique repose sur l'association d'une atteinte vasculaire et d'un remodelage tissulaire profond. Son développement s'articule autour d'une triade complexe : une dysfonction de l'endothélium à l'origine de la vasculopathie, un emballement du système immunitaire générant inflammation et auto-anticorps, et enfin un processus fibrosant majeur. Ce dernier est induit par l'hyperactivation des fibroblastes et leur conversion en myofibroblastes, responsables d'une surproduction délétère de matrice extracellulaire [1, 2].

La sclérodémie 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]

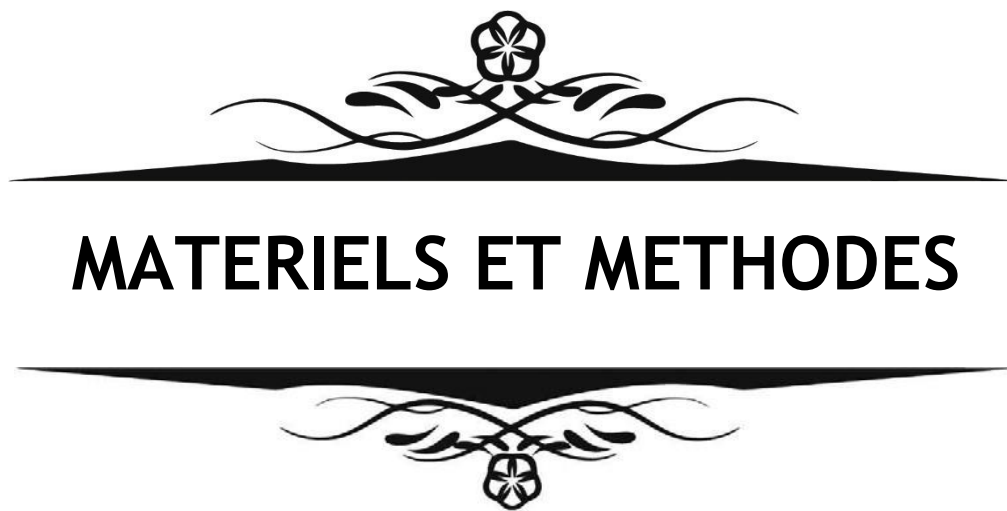
Le terme sclérodémie regroupe plusieurs entités dont les symptômes et le mode d'évolutivité sont totalement différents :

- La sclérodémie localisée, strictement cutanée, encore appelée Morphée, sans atteintes viscérales sous-jacentes, non étudiée ici.
- Les sclérodémies 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 sclérodémie 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 sclérodémie systémique chez les patients du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne dans une période allant de Janvier 2016 à janvier 2026, et le comparer aux données de la littérature



I. Type d'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 de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

2. Durée

L'étude a inclus les patients colligés durant une période de 10 ans (de 2016 à 2026).

II. Méthodes :

L'ensemble des dossiers archivés, que ce soit pour les hospitalisations ou les consultations externes sur la période étudiée, a été systématiquement examiné. Un total de 46 dossiers a été recensé, parmi lesquels 30 répondaient aux critères d'inclusion. À partir de ces dossiers inclus, les données démographiques, cliniques, paracliniques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation, tout en respectant la confidentialité des informations médicales.

III. Population cible

1. Critères d'inclusions :

Ont été inclus dans l'étude :

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

2. Critères d'exclusion :

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

3. Critères diagnostiques :

Le diagnostic de la sclérodémie systémique a été retenu sur la base des critères ACR/EULAR 2013. Le score total est déterminé en additionnant le score maximum dans chaque catégorie. Les patients ayant un score ≥ 9 sont classés comme ayant une sclérodémie systémique certaine. [11]

IV. 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) : atteintes dermatologiques, ostéo-articulaires, respiratoires, digestives, cardiaques, musculaires, rénales et neuro-psychiatriques

2. Paramètres paracliniques :

- **Biologie** : hémogramme, VS, CRP, bilan hépatique, bilan rénal, bilan phosphocalcique, etc.
- **Imagerie et autres explorations** : radiographie standard, tomodensitométrie thoracique, échocardiographie, FOGD, capillaroscopie péri-unguéale, EFR, ECG...
- Les pourcentages ont été calculés par rapport au nombre de patients ayant bénéficié du bilan correspondant.

3. Paramètres immunologiques :

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-Scl70), anti-RNP, anti-PM-Scl, anti-SSA et anti-SSB.
- Les anticorps anti-DNA natifs o 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.

V. 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 graphes et de tableaux, il est essentiel de calculer les moyennes, et les pourcentages.

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

VI. Considérations éthiques

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



RÉSULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. Répartition selon le sexe :

Notre série est composée de 28 femmes (soit 93,3%) et 2 hommes (soit 6,7%) présentant un sexe ratio femme/homme de 14 (figure 1).

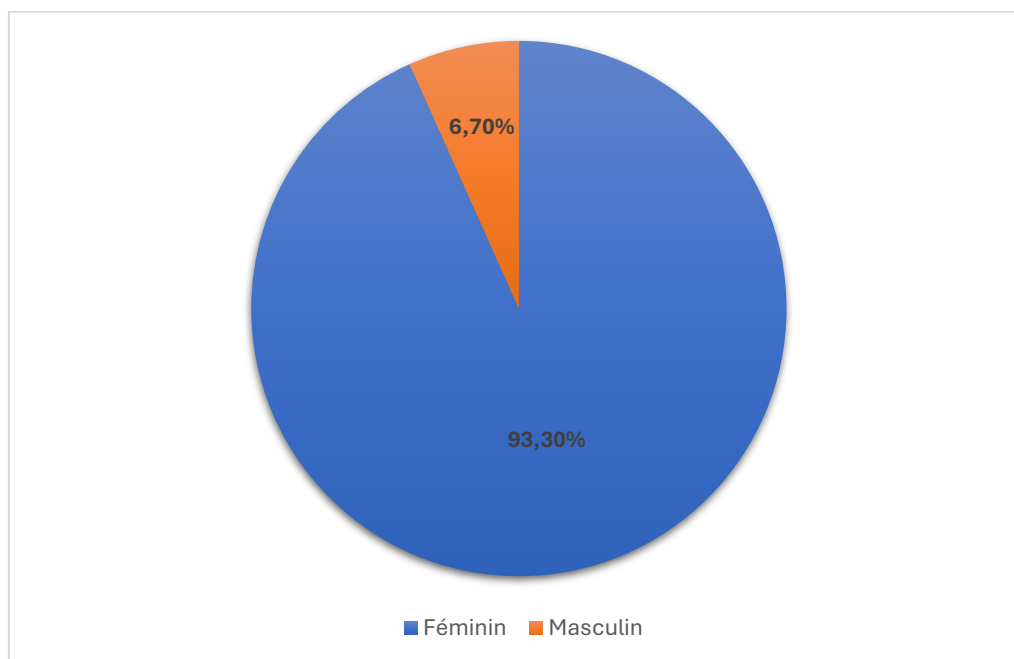


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic était de 49,2 ans, avec des extrêmes de 24 et 73 ans.

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

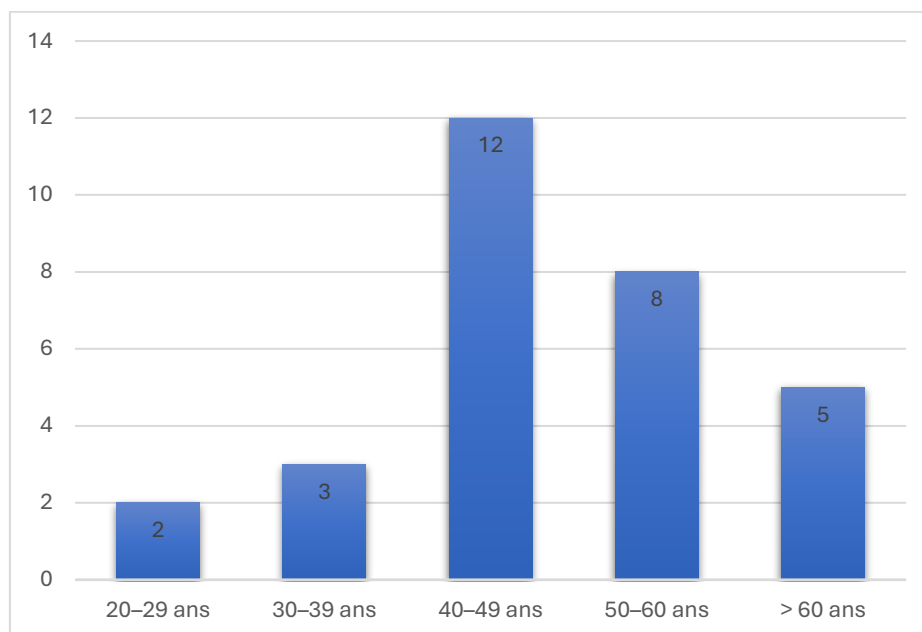


Figure 2 : Répartition des patients par tranches d'âge

3. Répartition selon l'origine géographique :

L'origine urbaine représentait 83,3% des cas (n=25), et l'origine rurale 16,7% (n=5) (Figure3).

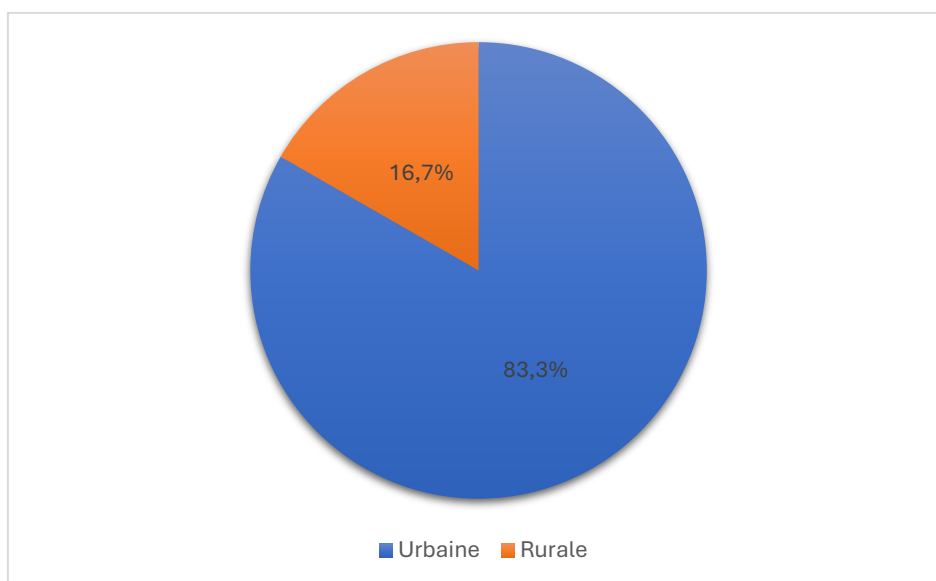


Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine géographique

4. Activité professionnelle :

Les femmes au foyer représentaient la majorité des cas retenus à raison de 93,3%(n=28), Les fonctionnaires représentaient 6,7% (n=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 I : Les antécédents personnels chez les patients de notre série

Antécédent	Nombre de patients	Pourcentage
Hypertension artérielle	6	20%
Diabète de type 2	4	13.3%
Hypothyroïdie	4	13.3%
cancer du sein	1	3.3%
Fausses couches	6	20%
Tuberculose pulmonaire	1	3.3%
Insuffisance cardiaque	1	3.3%
Glaucome	1	3.3%
Kyste ovarien opéré	1	3.3%
Asthme	1	3.3%

5.2 Cas similaires dans la famille :

La sclérodémie était relevée chez la famille dans 1 cas de notre série, concernant une seule fratrie, la patiente et sa sœur.

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

La durée moyenne d'évolution avant la première consultation était de 4,24 ans, avec des délais variant d'environ 2 mois à 38 ans.

2. Motif de consultation :

Le motif de consultation majoritaire était le phénomène de Raynaud, suivi de la sclérose cutanée et des polyarthralgies, retrouvés respectivement dans 53,3%, 30% et 16,7% des cas.

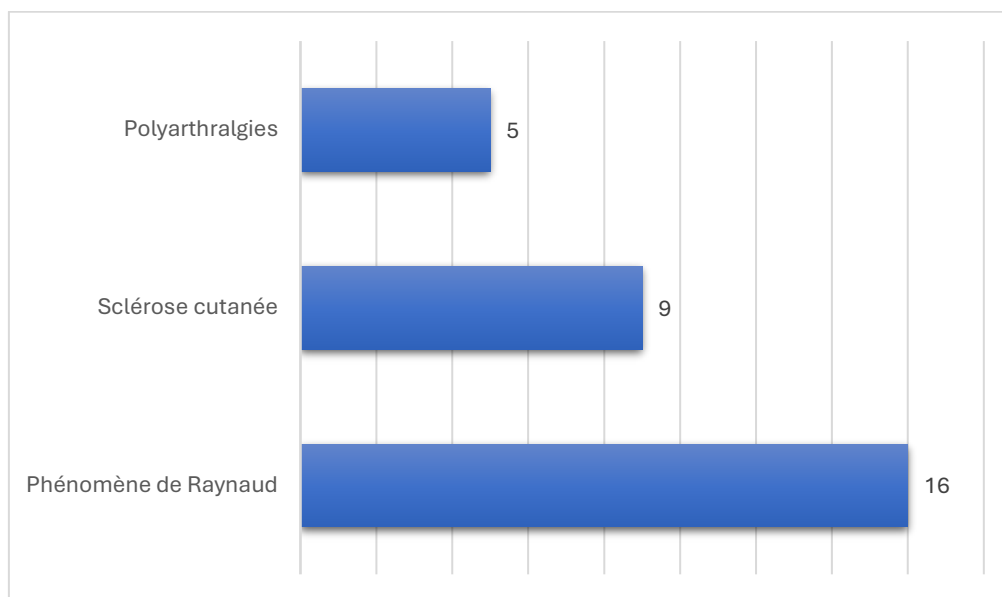


Figure 4 : Les motifs de consultation dans notre série

3. Manifestations cliniques :

Les différentes atteintes systémiques relevées dans notre étude étaient résumées dans le tableau II, puis détaillées dans leurs sections respectives.

Tableau II : Atteintes systémiques retrouvées dans notre série

Manifestation clinique	Nombre de patients	Pourcentage
Atteinte dermatologique	30	100%
Atteinte ostéo-articulaire	30	100%
Phénomène de Raynaud	28	93,3%
Atteinte respiratoire	27	90%
Atteinte digestive	22	73,3%
Atteinte cardiaque	10	33,3%
Atteinte musculaire	14	46,7%
Atteinte rénale	3	10%
Atteinte neuropsychiatrique	4	13,3%

3.1 Atteinte dermatologique :

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

Tableau III : Manifestations cutanées retrouvées dans notre série

Manifestations cutanées	Nombre	Pourcentage %
Sclérose cutanée	30	100%
↳ Limitée	19	63,3%
↳ Diffuse	11	36,7%
Sclérodactylie	27	90%
Visage sclérodermique	24	80%
Télangiectasies	17	56,7%
Cicatrices pulpaies déprimées	13	43,3%
Désordres pigmentaires (dépigmentation en confettis et hyperpigmentation)	12	40%
Ulcères digitaux	10	33,3%
Calcinoses sous-cutanées	9	30%
Perte de substance pulpaire	7	23,3%

- **Le Score de Rodnan :**

L'atteinte cutanée a été quantifiée chez 24 patients par le score de Rodnan modifié, dont la moyenne s'élevait à 15/51 avec des valeurs extrêmes allant de 4 à 34.



Figure 5 : Phase œdémateuse de la sclérodermie : aspect de doigts boudinés (« Puffy fingers ») (Photo du service de MI, Hôpital Militaire Avicenne).



Figure 6 : Troubles trophiques distaux : ulcères digitaux et cicatrices pulpaies séquellaires (Photo du service de MI, Hôpital Militaire Avicenne).



Figure 7 : Nécrose ischémique des pulpes digitales (gangrène sèche). Vues dorsale et palmaire (Photo du service de MI, Hôpital Militaire Avicenne).



Figure 8 : Nécrose ischémique distale des orteils (gangrène sèche). Vue plantaire (Photo du service de MI, Hôpital Militaire Avicenne).



Figure 9 : Télangiectasies cutanées du visage (Photo du service de MI, Hôpital Militaire Avicenne).

3.2 Manifestations muqueuses :

Le syndrome sec fait partie des signes cliniques de la ScS avec xérostomie (syndrome sec subjectif buccal) et/ou xérophtalmie (syndrome sec subjectif oculaire). Il a été noté chez 8 patients soit 26,7%.

3.3 Atteinte ostéo-articulaire :

Les manifestations ostéo-articulaires étaient présentes chez 27 patients, soit 90% des cas (Tableau IV), dominées par les arthralgies et les arthrites de type périphérique, touchant les petites et moyennes articulations. Elles étaient associées à une raideur articulaire dans 66,7% des cas (n = 20).

L'atteinte digitale était marquée, avec des doigts boudinés dans 23,3% des cas (n = 7) et des rétractions digitales ainsi que des déformations articulaires des doigts chacune dans 13,3% des cas (n = 4). Aucune atteinte axiale n'a été objectivée, l'atteinte articulaire demeurant strictement périphérique dans notre série.

Tableau IV : Manifestations ostéoarticulaires retrouvées dans notre série

Manifestations articulaires	Nombre	Pourcentage %
Arthralgies / Arthrites	27	90%
↳ Périphériques	27	90%
↳ Axiales	0	0%
Raideur articulaire	20	66,7%
Rétractions digitales	4	13,3%
Doigts boudinés	7	23,3%
Déformations articulaires des doigts	4	13,3%

3.4 Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud était présent chez 28 patients, soit 93,3% des cas, touchant essentiellement le membre supérieur sans épargner les pouces, et intéressait également les membres inférieurs dans un seul cas.



Figure 10 : Phénomène de Raynaud en phase syncopale (Photo du service de MI, Hôpital Militaire Avicenne).

3.5 Atteinte respiratoire :

Les manifestations cliniques de l'atteinte respiratoire de la ScS étaient présentes chez 27 patients (soit 90 %).

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

Manifestation respiratoire	Nombre de patients	Pourcentage
Dyspnée d'effort	24	80%
Toux	17	56.7%
Douleur thoracique	8	26.7%
Râles crépitants à l'auscultation	15	50%

3.6 Atteinte cardiaque :

Les manifestations cliniques de l'atteinte cardiaque (en dehors de la dyspnée d'effort) étaient retrouvées chez 10 patients, soit 33.3 % des cas (Tableau VI).

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

Manifestations cardiaques cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Signes d'insuffisance cardiaque droite	2	6,7%
Signes d'insuffisance cardiaque gauche	1	3,3%
Palpitations	2	6,7%
Syncope / lipothymies	2	6,7%
Éclat de B2 au foyer pulmonaire	3	10%

3.7 Atteinte digestive :

Les signes digestifs étaient présents chez 22 patients, soit 73,3% des cas (Tableau VII).

Les manifestations étaient dominées par le RGO, retrouvé chez 18 patients (60 %), suivi des épigastralgies chez 15 patients (50%) et de la dysphagie chez 13 patients (43,3%), intéressant principalement les aliments solides.

Les troubles de transit étaient notés chez 9 patients (30 %) à type de ralentissement chez 5 patients (55.6%), d'accélération chez 4 patients (44.4%).

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

Manifestation digestive	Nombre de cas	Pourcentage
Reflux gastro-œsophagien (RGO)	18	60%
Épigastalgies	15	50%
Dysphagie	13	43,3%
Alternance diarrhée-constipation	9	30%
Nausées / vomissements	4	13,3%
Dénutrition	1	3,3%
Météorisme	1	3,3%

3.8 Atteinte Rénale :

L'examen clinique a objectivé une hypertension artérielle et des œdèmes des membres inférieurs chez 5 patients (16,7 % des cas).

3.9 Atteinte musculaire :

Les manifestations musculaires ont été notées chez 14 patients (46,7 %), représentées principalement par des myalgies et les faiblesses musculaires.

Un syndrome myogène a été mis en évidence à l'examen physique chez 2 patients (6,7 %).

3.10 Atteinte neuropsychiatrique :

Présente chez 4 patients, soit 13.3% des cas, était comme suit :

- Neuropathie périphérique axonale sensitivomotrice des 4 membres chez 1 cas (3.3 %).
- Signes d'irritation pyramidale (ROT vifs ++) chez 1 cas (3.3 %).
- Trouble dépressif majeur nécessitant un traitement antidépresseur dans 2 cas (6.7 %).

III. Données para-cliniques :

1. Imageries et explorations :

1.1 Radiographie des mains :

La radiographie des mains, réalisée chez 16 patients, avait objectivé des anomalies dans 11 cas (68,8%) (Tableau VIII).

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

Anomalie radiographique	Nombre d'examens	Pourcentage
Déminéralisation	10	62,5%
Calcifications sous-cutanées	9	56,3%
Acro-ostéolyses	4	25%

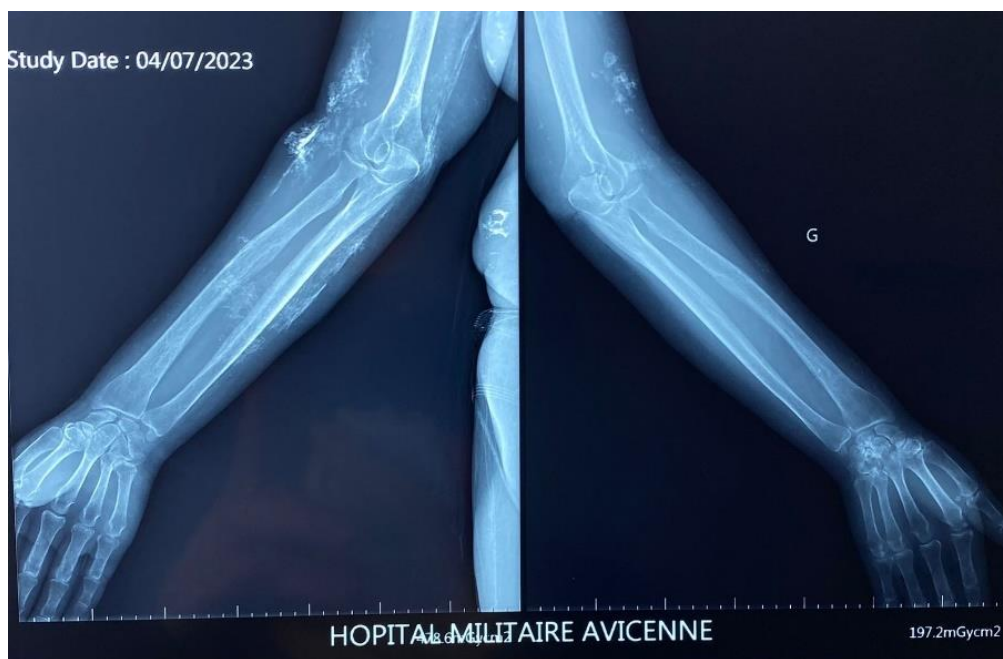


Figure 11 : Radiographie des mains et des avant-bras montrant une calcinose cutanée diffuse et extensive chez une patiente atteinte de ScS.

1.2 Radiographie thoracique :

Réalisée chez 27 patients, la radiographie standard s'est révélée anormale chez 24 patients, soit 88,9% des cas. Le détail des lésions radiologiques est rapporté dans la Figure 12.

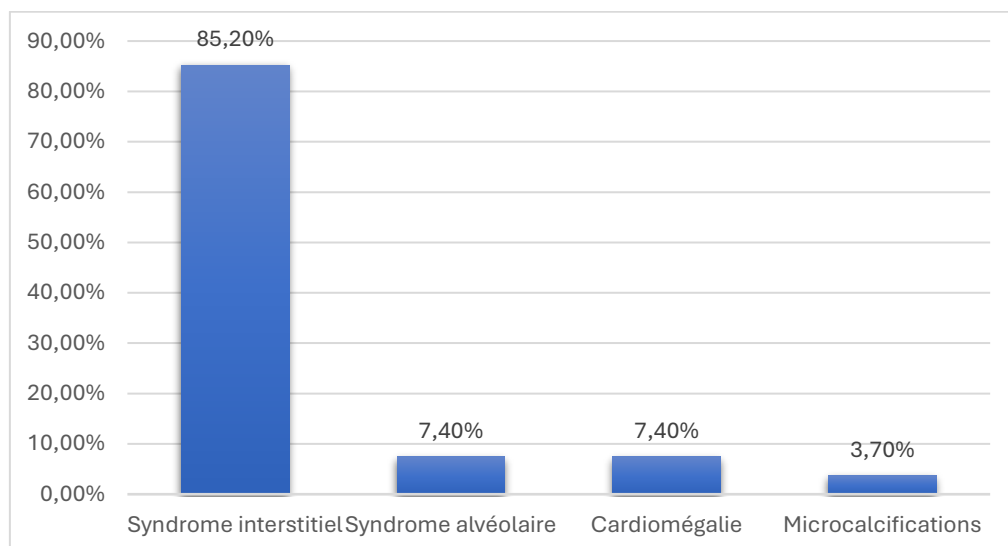


Figure 12 : Anomalies de la radiographie thoracique dans notre série

1.3 Tomodensitométrie (TDM) thoracique :

Chez les 28 patients ayant bénéficié de la TDM thoracique, celle-ci s'était révélée anormale dans 24 cas, soit 85,7%. Les lésions retrouvées étaient dominées par la pneumopathie interstitielle, observée chez 23 patients (soit 82,1% des résultats), et la fibrose pulmonaire chez 13 cas (soit 46.4%). (Figure13)

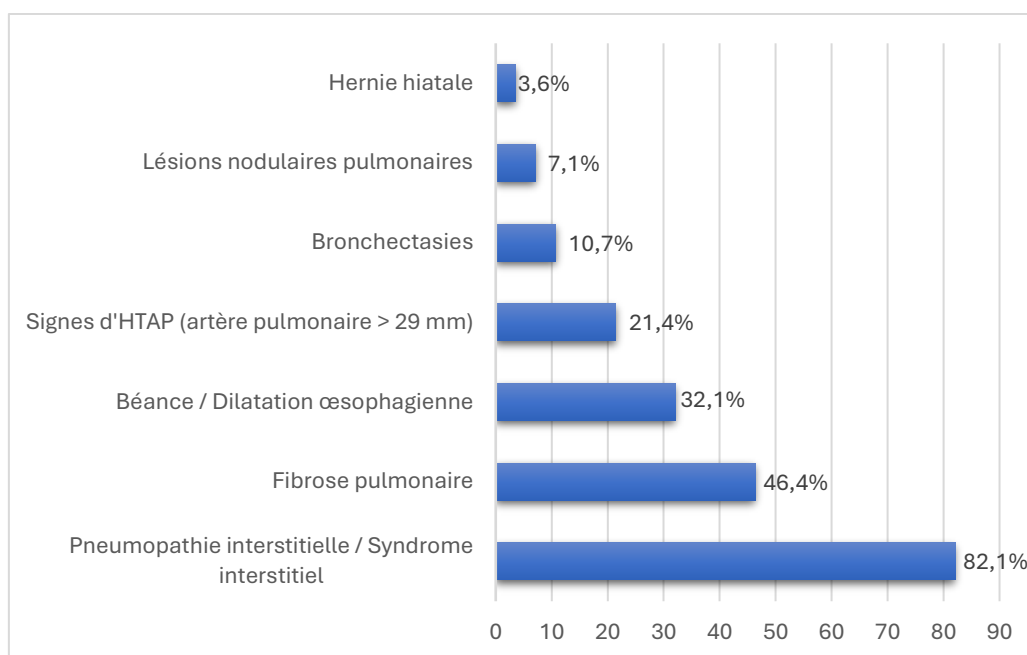


Figure 13 : Anomalies de la tomodensitométrie thoracique dans notre série

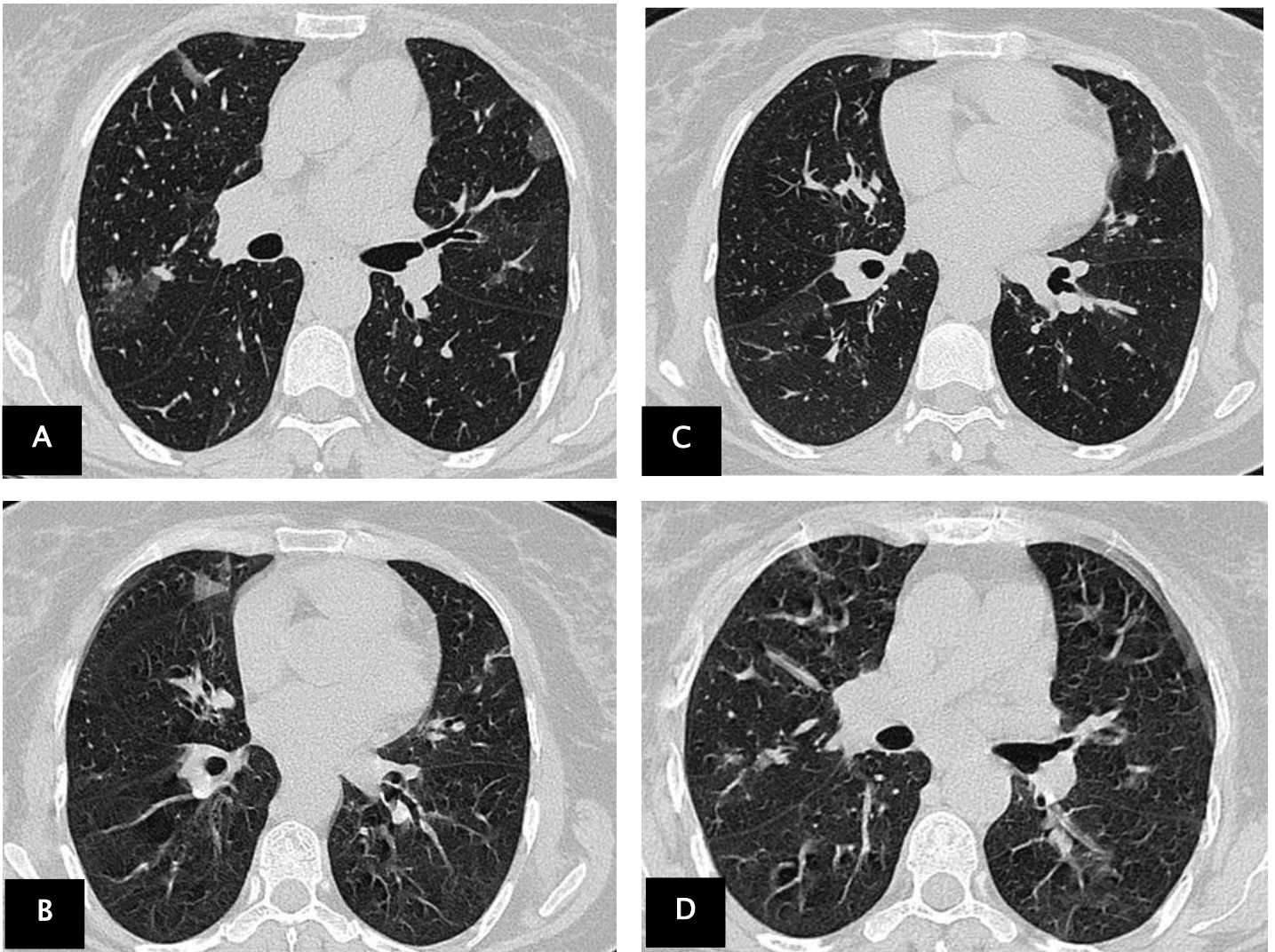


Figure 14 : Les stades de la pneumopathie interstitielle diffuse au cours de la scs.

- A. Plages de verre dépoli bilatérales étendues à prédominance périphérique. (**Stade précoce**)
- B. Verre dépoli persistant associé à un début de distorsion architecturale et fines réticulations. (**Stade transitionnel**)
- C. Coexistence aux bases de réticulations intralobulaires, de verre dépoli et de bronchectasies de traction. (**Stade intermédiaire**)
- D. Distorsion architecturale majeure avec réticulations diffuses, perte de volume pulmonaire et volumineuses bronchectasies de traction bilatérales. **Stade avancé (fibrose constituée)**

1.4 Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :

- Les explorations fonctionnelles respiratoires, réalisées chez 27 patients, ont mis en évidence un syndrome restrictif chez 20 d'entre eux (74,1 %).
- CPT moyenne était de 64%, variant entre 40% et 97%
- La DLCO moyenne était de 48%, variant entre 7,44% et 70%.

Tableau IX : Résultats des EFR chez les patients de notre série

Résultat EFR	Nombre	Pourcentage
Syndrome restrictif	20	74,1%
↳ modéré	↳ 15	↳ 75%
↳ sévère	↳ 5	↳ 25%

1.5 L'électrocardiogramme (ECG) :

L'ECG, réalisé chez 11 patients, a révélé des troubles de conduction chez 3 patients (27.3%) : bloc de branche droit ou gauche chez 2 patients et bloc auriculoventriculaire chez 1 patient.

1.6 L'échocardiographie :

L'échocardiographie a été réalisée chez 30 patients, montrant des anomalies chez 10 d'entre eux, soit 33,3% des cas.

L'HTAP était l'anomalie la plus fréquente, objectivée chez 8 patients (26,7%). Des cardiomyopathies ont été retrouvées chez 2 patients (6,6 %) : cardiomyopathie dilatée (1 cas), cardiomyopathie hypertrophique (1 cas).

Tableau X : Anomalies de l'échocardiographie chez les patients de notre série.

Anomalies retrouvées	Nombre de cas	Pourcentage (%)
HTAP	8	26,7
Cardiomyopathie :	2	6,6
↳ Dilatée	1	3.3
↳ Hypertrophique	1	3.3

1.7 La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) :

Réalisée chez 20 patients, a révélé des anomalies chez 15 d'entre eux, soit 75% des cas.

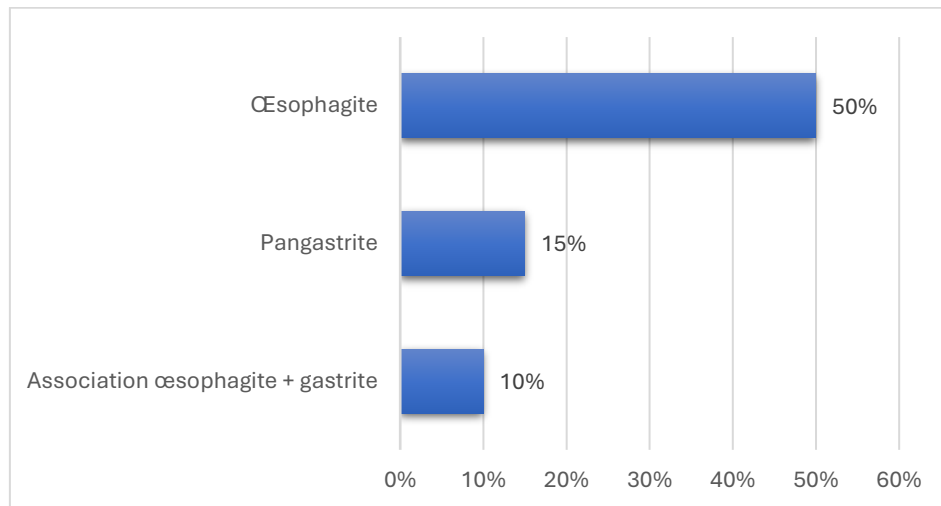


Figure 15 : Résultats de la FOGD dans notre série

1.8 manométrie œsophagienne :

Dans notre série, 3 patients ont bénéficié de la manométrie œsophagienne, permettant de mettre en évidence une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage.

1.9 La capillaroscopie péri-unguéal

La capillaroscopie péri-unguéale a été réalisée chez 9 patients et s'est révélée anormale dans 8 cas (88,9%).

Parmi eux, un aspect à type de mégacapillaires, compatible avec une sclérodermie systémique, a été retrouvé chez 7 patients, soit 77,8% des patients chez qui l'examen a été réalisé.

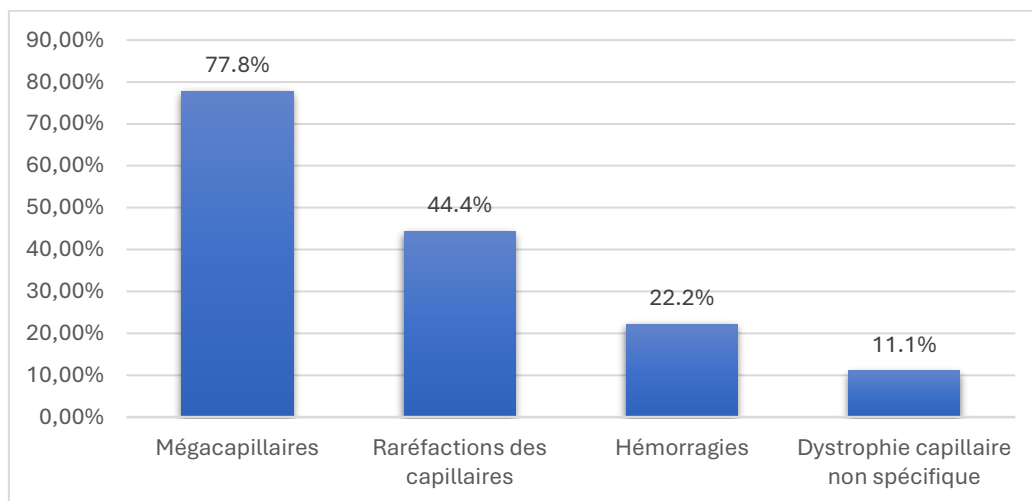


Figure 16 : Résultats de la capillaroscopie dans notre série

1.10 Électromyogramme (EMG)

Un examen électromyographique a été réalisé chez 2 patients (6,7 %). Il a objectivé, dans les deux cas, un tracé de type myogène.

2. Bilans biologiques :

2.1 L'hémogramme :

Sur 30 patients inclus dans notre étude, 63.3% (n=19) ont présenté des anomalies à l'hémogramme (Tableau XI),

Parmi ces derniers, 15 (78.9%) ont montré un seul type d'anomalie et 4 (21.1%) des anomalies multiples.

Les anémies étaient les plus fréquentes 53.3% des cas (n=16), suivi par les hyperleucocytoses à polynucléaires neutrophiles (13.3%), tandis que la leucopénie et la thrombopénie concernaient chacune 6.7% des patient.

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

Type d'anomalie	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie hypochrome microcytaire	9	30%
Anémie normochrome normocytaire	7	23,3%
Hyperleucocytose	4	13,3%
Thrombopénie	2	6,7%
Leucopénie	2	6,7%

2.2 Bilan inflammatoire :

La vitesse de sédimentation a été réalisée chez 17 patients, et était élevée chez 13 d'entre eux (76.5 % des cas) avec une valeur moyenne de 52.7mm à la première heure.

Une élévation de la CRP a été notée chez 14 patients (66.7%) parmi les 21 patients ayant bénéficié du dosage, avec une valeur moyenne de 25.2 mg/l.

2.3 Bilan Rénal :

Un bilan rénal a été réalisé chez la totalité de nos patients, objectivant une atteinte rénale chez 3 patients, soit 10 % des cas. Il s'agissait d'une altération de la fonction rénale se répartissant en : une crise rénale sclérodermique (1 cas, 3,3 %) et une insuffisance rénale chronique (2 cas, 6,7 %).

2.4 Autres bilans biologiques :

Le dosage des enzymes musculaires, réalisé chez 5 patients, a révélé une élévation des CPK chez 2 patients soit 6,7 %.

Le bilan phosphocalcique était réalisé chez 28 patients, mettant en évidence un seul cas d'hypocalcémie (3,6 %).

Le bilan thyroïdien avait révélé 3 cas (10 % 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 29 de nos patients, s'est révélée positive chez 18 d'entre eux, soit 62,1 % des cas. L'aspect et le titre des AAN ont été déterminés chez ces 18 patients.

Les différents aspects d'AAN observés et leur titre sont rapportés dans les tableaux XII et XIII ci-dessous.

Tableau XII : Aspects des anticorps antinucléaires retrouvés dans notre série

Aspect	Nombre de cas	Pourcentage %
Nucléolaire	8	44.4%
Centromérique	7	38.9%
Mixte (Homogène + nucléolaire)	3	16.7%

Tableau XIII : Titre des anticorps antinucléaires retrouvés dans notre série

Titre AAN	Nombre de cas	Pourcentage %
1 / 100	2	11.1%
1 / 320	1	5,5%
1 / 640	9	50%
1 / 1280	6	33.3%

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

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

Tableau XIV : Principaux anticorps anti-antigènes nucléaires solubles retrouvés dans notre série

Auto-anticorps	Nombre de tests	Résultats positifs	Pourcentage % dans toute la série
Anticorps antitopo-isomérase I (anti-Scl70)	18	16	53.3%
Anticorps anti-centromères	18	10	33.3%
Anticorps anti-PM-Scl	5	2	6.6%

* Note : Les pourcentages de positivité ont été délibérément calculés sur l'effectif total de la série (n=30) afin de refléter la prévalence globale de ces auto-anticorps au sein de notre cohorte, et non uniquement sur l'échantillon des patients testés.

3.3 Autres auto anticorps :

La recherche d'autres spécificités immunologiques a permis d'identifier des anticorps anti-SSA/SSB chez 4 patients (13,3 %) et des anti-RNP chez 4 patients (13,3 %). Par ailleurs, la présence d'anticorps anti-DNA natifs a été identifiée chez 3 patients (10 %), tandis qu'une réactivité du facteur rhumatoïde a été notée de manière isolée dans un seul cas (3,3 %).

4. Étude Anatomopathologique :

Une biopsie musculaire a été pratiquée chez 2 patients (6,7 %). L'examen histologique a conclu à une myosite inflammatoire dans les deux cas.

IV. Les données Diagnostiques :

1. Répartition selon la forme clinique (limitée/diffuse) :

Les patients étaient répartis comme suit (Figure 17) :

- 19 patients étaient atteints de la forme systémique cutanée limitée, soit 63.3 % des cas
- 11 patients étaient porteurs de la forme systémique cutanée diffuse, soit 36.7 % des cas.

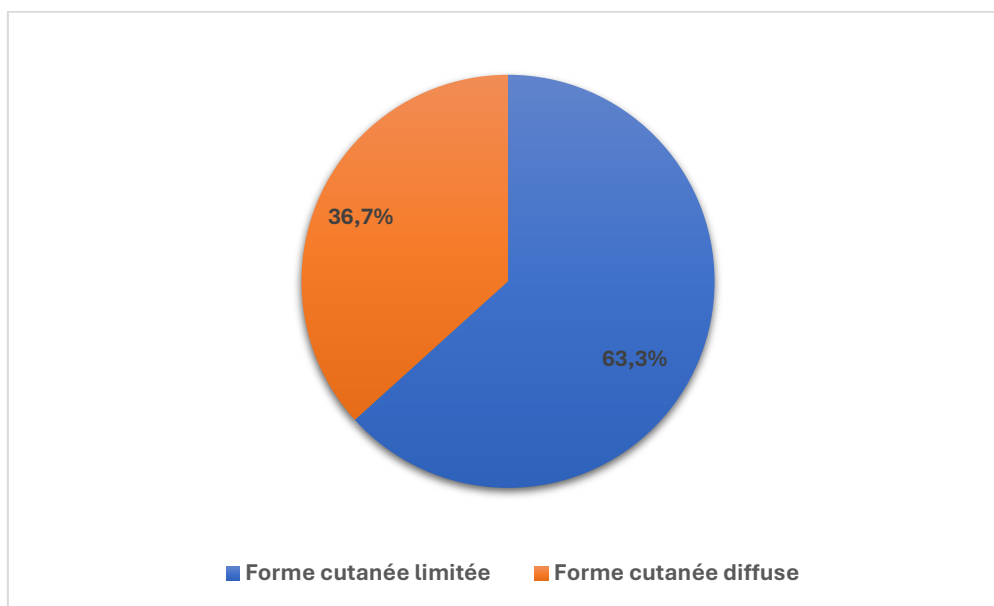


Figure 17 : Répartition selon la forme clinique

2. Critère EULAR/ACR 2013 du diagnostic de sclérodémie :

Le diagnostic de Sclérodémie Systémique a été retenu chez l'ensemble de nos patients, tous présentant un score ACR/EULAR 2013 supérieure ou égale au seuil requis de 9 points.

Le score moyen de la cohorte s'établit à 13,6 points.

Le détail de la répartition des différents critères est présent dans le tableau :

Tableau XV : Répartition des critères diagnostiques ACR/EULAR 2013 dans notre série

Item	Spécification	N	%
Sclérose cutanée des doigts s'étendant au-delà des MCP (critère suffisant)	-	13	43.3%
Épaississement de la peau des doigts	Doigts boudinés	7	23.3%
	Sclérodactylie	27	90%
Atteinte pulpaire	Ulcération pulpaire	10	33.3%
	Cicatrice déprimée pulpaire	13	43.3%
Télangiectasies	-	17	56.7%

Anomalies à la capillaroscopie	-	8	26.7%
Atteinte pulmonaire	HTAP	8	26.7%
	PID	23	76.7%
Phénomène de Raynaud	-	28	93.3%
Anticorps de la ScS	Anti-centromère	10	33.3%
	Anti-Scl70	16	53.3%
	Anti -ARN-Polymérase III	0	0%
	Absence d'anticorps spécifiques	4	13.3%

Remarque : Pour ces 4 patients (13,3 %) présentant un bilan séronégatif, cette négativité concerne en réalité uniquement les anticorps classiques de première intention. En l'absence de typage immunologique élargi par Dot Sclérodémie, le diagnostic a été formellement affirmé sur la seule base des manifestations cliniques et des anomalies capillaroscopiques, qui suffisent à valider les critères de classification ACR/EULAR 2013 avec un score ≥ 9 .

3. Syndrome de chevauchement :

Dans notre série, 12 patients, soit 40 % de l'effectif total, présentaient une connectivite associée répondant aux critères diagnostiques d'un syndrome de chevauchement.

L'association la plus fréquente était le **syndrome de Gougerot-Sjögren**, objectivé chez 6 patients (20 % des cas). Les autres connectivites diagnostiquées comprenaient le **lupus érythémateux systémique** avec 3 cas (10 %), les myopathies inflammatoires de type **dermatomyosite** chez 2 patients (6,7 %), ainsi qu'un unique cas de **polyarthrite rhumatoïde** (3,3 %). (Figure 18)

Sur le plan du phénotype cutané, parmi ces 12 patients présentant un syndrome de chevauchement, 8 présentaient une sclérodémie de forme limitée et 4 présentaient une forme diffuse.

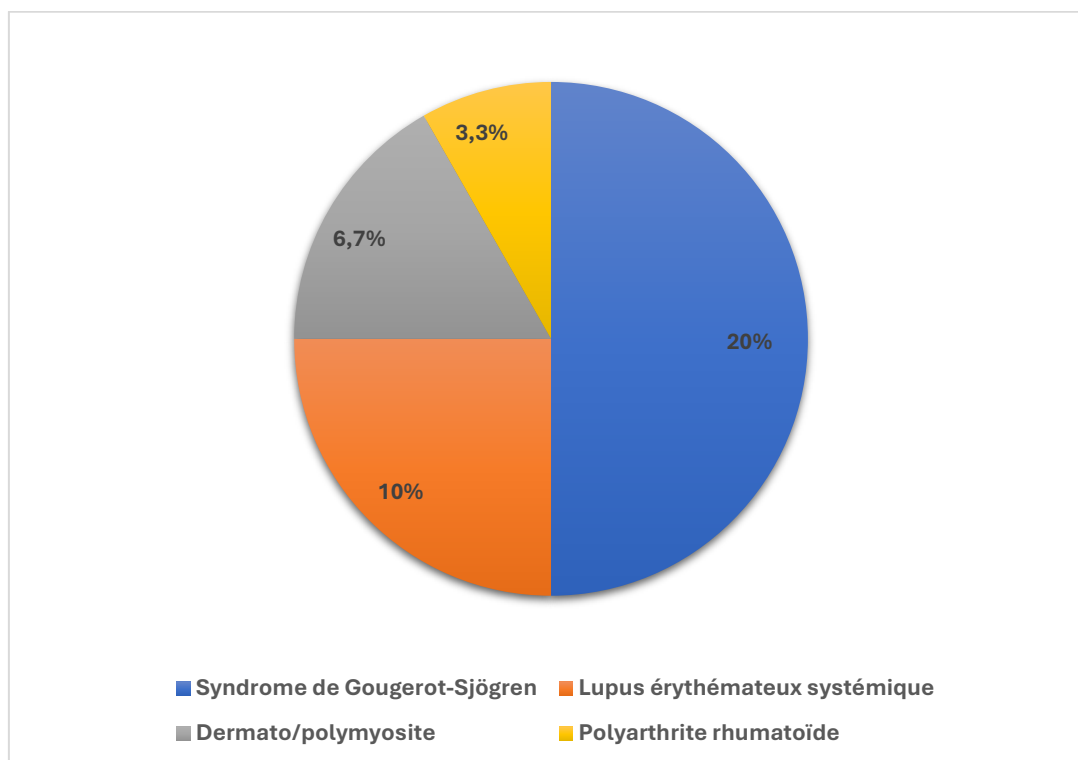


Figure 18 : Répartition des différents syndromes de chevauchement associés à la scs dans notre série

V. Prise en charge thérapeutique :

Le tableau XVI résume les principales modalités thérapeutiques instaurées en fonction des différentes atteintes cliniques chez les patients de notre série.

Tableau XVI : Les différentes modalités thérapeutiques utilisées chez les patients de notre série selon l'atteinte clinique.

Atteinte clinique	Traitements utilisés	Nombre de cas	(%)
L'atteinte vasculaire (phénomène de Raynaud et ulcérations digitales)	Inhibiteurs calciques	24	80%
	Naftidrofuryl (Praxilène)	6	20%
	Iloprost en IV (Ilomédine)	4	13,3%
	IPDE-5 (Sildénafil)	1	3,3%
	Aspirine (Anti-agrégant)	1	3,3%
Sclérose cutanée	Mycophenolate Mofetil (MMF)	3	10%
	Colchicine	4	13,3%
Atteinte musculo-articulaire	Corticothérapie ciblée * (≤ 15 mg/j)	8	26,7%
	Méthotrexate	4	13,3%
	Colchicine	13	43,3%
Pneumopathie Interstitielle Diffuse	Cyclophosphamide (Endoxan)	9	30%
	Mycophenolate Mofetil (MMF)	8	26,6%
	Azathioprine (Imurel)	6	20%
	Corticothérapie en association (≤ 15 mg/j)	6	20%
HTAP	IPDE-5 (Sildénafil)	6	20%
	Macitentan	5	16,6%
Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)	Inhibiteurs de pompe à protons	22	73,3%
Crise rénale	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	2	6,7%

* Note concernant l'atteinte musculo-articulaire : Parmi ces 8 cas, la corticothérapie a été spécifiquement indiquée chez 6 patients dans le cadre d'un syndrome de chevauchement (3 lupus érythémateux systémiques, 2 dermatomyosites, 1 polyarthrite rhumatoïde) et chez les 2 autres patients pour une atteinte articulaire sclérodermique sévère, réfractaire aux traitements de première intention.

VI. Evolution :

1. La réponse au traitement initial :

Parmi les 30 patients de notre série :

- 16 cas (53.5 %) ont bien répondu aux traitements instaurés (Bonne amélioration cutanée, articulaire et respiratoire), sur le plan clinique et paraclinique (TDM, EFR, Echocardiographie)
- 10 cas (33.3%) ont présenté une persistance de lésions actives (Amélioration partielle), notamment les atteintes cardiaques, rénales et respiratoire (la fibrose pulmonaire)
- 4 cas (13,3 %) n'ont rapporté aucune amélioration clinique de leurs symptômes.

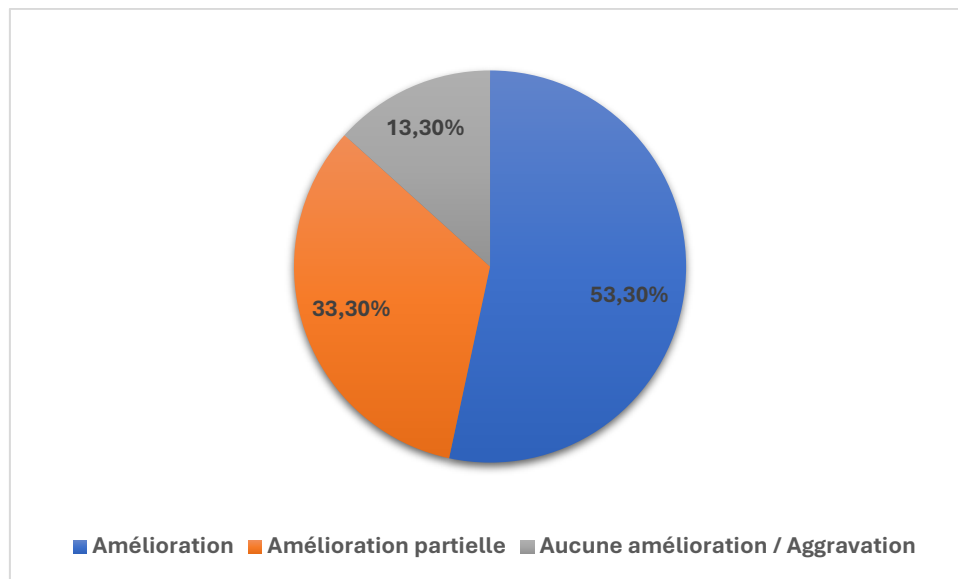


Figure 19 : Réponse au traitement initial chez nos patients

2. L'évolution et suivi :

- Sur 30 patients, un seul patient a été perdu de vue (soit 3.33%).
- 29 patients ont été vus régulièrement en consultation avec un suivi moyen de 6 mois.
- Le recul évolutif moyen calculé était de 5.8 années
- Durant le suivi, le profil évolutif a été marqué par 30 % de rechutes (9 cas). Celles-ci se sont manifestées principalement par une progression de l'atteinte cutanée (majoration du score de Rodnan), une altération des paramètres respiratoires (baisse de la CVF et/ou de la DLCO) ainsi que par l'aggravation des manifestations digestives.

- Le résumé de l'aspect évolutif chez les patients de notre série est présenté dans la figure 20.

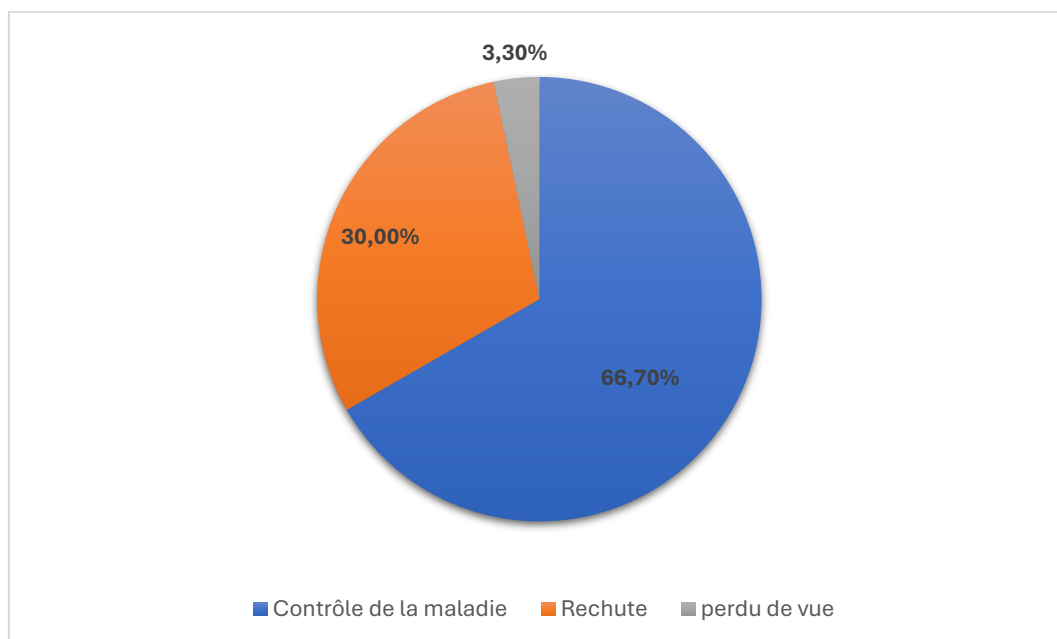


Figure 20 : Répartition des patients de notre série selon leur évolution



REVUE DE LA LITTÉRATURE



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 endurcissement 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 pâleurpar l'épaississement et la dureté des téguments », où il la dénomma « la maladie par constriction des pores » en raison de la diminution de transpiration et le non-réchauffement du corps à l'exercice [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 endurcissement 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, « Skélérme » 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 Sclérodémie en décrivant en détail les atteintes pulmonaires, œsophagiennes et rénales chez 5 patients, suivi de Ehrmann et Brunauer (1931) qui ont reconnu que la sclérodémie n'est pas une maladie exclusivement cutanée, et qu'elle peut également affecter tout le tissu conjonctif comprenant « tendons, gaines, muscles, articulations et os ». En 1945, elle a été

connue pour la première fois sous le terme de 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-Scl70 en 1986 comme marqueur spécifique de la sclérodermie systémique. [18] [19] [20] [21]

II. Incidence et prévalence :

En raison de sa rareté, les données épidémiologiques sur la ScS sont peu nombreuses. L'incidence et la prévalence rapportées dans les différentes études (Tableau XVII) sont influencées par la géographie, la définition des cas et les méthodes de vérification [79].

L'incidence estimée de la ScS en Amérique du Nord a été rapportée à 23 nouveaux cas / million / an, avec une prévalence de 259 cas / million [80, 81]. Une autre étude menée au Japon a fait état d'une prévalence de 370 cas / million d'habitants [82].

La prévalence est plus élevée au Japon et en Amérique du Nord [82, 81] qu'en Europe, notamment en France (158 cas / million) et en Italie (222 cas / million) [83, 84]. L'incidence la plus élevée de la ScS (96 nouveaux cas / million / an) a été observée dans la région Asie-Pacifique [85], ce qui témoigne de la disparité géographique. À la limite de nos connaissances, il n'existe à ce jour aucune étude portant sur l'incidence ou la prévalence de la ScS au Maroc ou en Afrique.

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

Tableau XVII : Prévalence et incidence de la sclérodémie systémique

Publication	Pays / Région	Critères d'Inclusion	Prévalence (Cas par million)	Incidence (Nouveaux cas / million/an)
Bairkdar et al. 2021[79]	Monde (Méta-analyse)	ACR/EULAR 2013	176 (Moyenne)	14
Bairkdar et al. 2021[79]	Amérique du Nord	ACR/EULAR 2013	259	23
Kuwana et al. 2022[81]	Japon	Base JMDC	370	66
Royle et al. 2018[82]	Royaume-Uni	Codes CPRD	235	10,7
Thammacharoen 2023[80]	Asie-Pacifique	ACR/EULAR 2013	185	96
Le Guern et al. [115]	France	Clinique / ACR	158	Non spécifié
De Angelis et al. 2021 [93]	Italie (Toscane)	Base régionale	222	Non spécifié
Bergamasco et al. 2019[83]	Brésil	ACR 1980	105	11
Vonk et al. 2013[86]	Pays-Bas	ACR / Medsger	89	6,3
Barnes et al. 2012[87]	USA	Bases d'assurance	242	19,3

III. Les critères de classification de la sclérodémie systémique :

Les premiers critères de classification de la sclérodémie systémique ont été proposés par L'association des rhumatologues américains (anciennement ARA, devenue ACR) en 1980 (tableau XVIII). 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 (morphée, fasciite éosinophile, réaction greffon contre hôte, etc.) même au prix d'une baisse de la sensibilité. [22]

Tableau XVIII : critères de classification de l'ARA 1980

Critère majeur	Critères mineurs
Sclérose cutanée proximale	- Sclérodactylie - Cicatrices digitales ou ulcères pulpaire - Fibrose pulmonaire basale bilatérale
Un patient est considéré comme atteint de sclérodermie systémique s'il remplit : Un Critère majeur Ou au moins deux des critères mineurs.	

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 tégangiectasies, a été considéré pendant longtemps comme un sous-groupe des formes limitées, renforcé par son association aux anti-centromères. Cette classification a été abandonnée par la majorité des auteurs, vu la présence de 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 sclérodermie débutante, incluant la sclérodermie sine scleroderma (tableau XIX).

Tableau XIX : critères de classification Leroy et Medsger 2001

Critères de sclérodermies systémiques limitées
• Phénomène de Raynaud objectif + capillaroscopie de type sclérodermique • OU Phénomène de Raynaud objectif + Autoanticorps spécifiques • OU Phénomène de Raynaud subjectif + capillaroscopie de type sclérodermique + autoanticorps spécifiques
• Critères de sclérodermies systémiques cutanées limitées
• Avoir au moins un des critères cités au-dessus • ET une atteinte cutanée limitée
• Critères de sclérodermies systémiques cutanées diffuses
• Avoir au moins un des critères cités au-dessus • ET une atteinte cutanée proximale

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

Quoique plusieurs classifications 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]

En 2013, l'effort conjoint de l'ACR et de l'EULAR a abouti à la validation d'une nouvelle classification, s'imposant depuis comme le standard international de référence. Ce nouveau modèle a introduit un système d'évaluation innovant basé sur un score pondéré. Se démarquant des critères de l'ARA de 1980 qui reposaient sur une validation stricte de critères majeurs et mineurs, cette nouvelle approche évalue simultanément les dimensions fibrotiques,

vasculaires et immunologiques de la maladie en attribuant un score spécifique à chaque manifestation.

Dans ce système, l'épaississement de la peau s'étendant au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) constitue un critère suffisant à lui seul avec une valeur de 9 points. En son absence, la classification repose sur le cumul des scores liés aux atteintes cutanées distales, aux manifestations vasculaires (telles que le phénomène de Raynaud et les anomalies capillaroscopiques), aux complications viscérales (HTAP ou pneumopathie interstitielle) ainsi qu'à la présence d'auto-anticorps spécifiques.

Ce système de cotation détaillé est résumé dans le tableau suivant (Tableau XX).

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

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

IV. Physiopathologie :

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

1. Dysfonctionnement endothélial dans la sclérodémie systémique

Les altérations vasculaires semblent précéder les deux autres anomalies dans le développement de la maladie, ces altérations sont impliquées dans le phénomène de Raynaud, les anomalies observées à la capillaroscopie, les télangiectasies, la crise rénale 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 vasculogénèse). Son étiologie reste inconnue, cependant plusieurs facteurs ont été incriminés : génétiques, toxiques, infectieux, auto-immunes et métaboliques. [30]

1.1 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.

1.2 Anomalies structurales :

En réponse aux lésions endothéliales et l'infiltration leucocytaire de la paroi vasculaire, un remodelage vasculaire est entamé, une réparation défectueuse va entraîner une prolifération de l'intima et une diminution de la lumière vasculaire voire une oblitération des vaisseaux. Cela va aggraver les phénomènes ischémiques et la production des radicaux libres, qui sont eux mêmes cytotoxiques pour la cellule endothéliale, et ainsi de suite. L'activation de fibroblastes (médiée par le TGF β) et leur différenciation en myofibroblastes avec la production excessive de la matrice extracellulaire ont été incriminées dans ce processus. [29]

L'angiogenèse est atteinte au cours de la sclérodermie 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 sclérodermique 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 vasculogenèse.

2. Les anomalies immunitaires :

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

2.1 Les lymphocytes T :

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

- ✓ Activation non-spécifique]
- ✓ Activation spécifique : via sécrétion des cytokines, décrite précédemment. : 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 β).
- IL-17 qui favorise la prolifération des fibroblastes et l'expression des molécules d'adhésion et des cytokines pro-inflammatoire, l'IL-1 et IL-6, par les cellules endothéliales. [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 21)

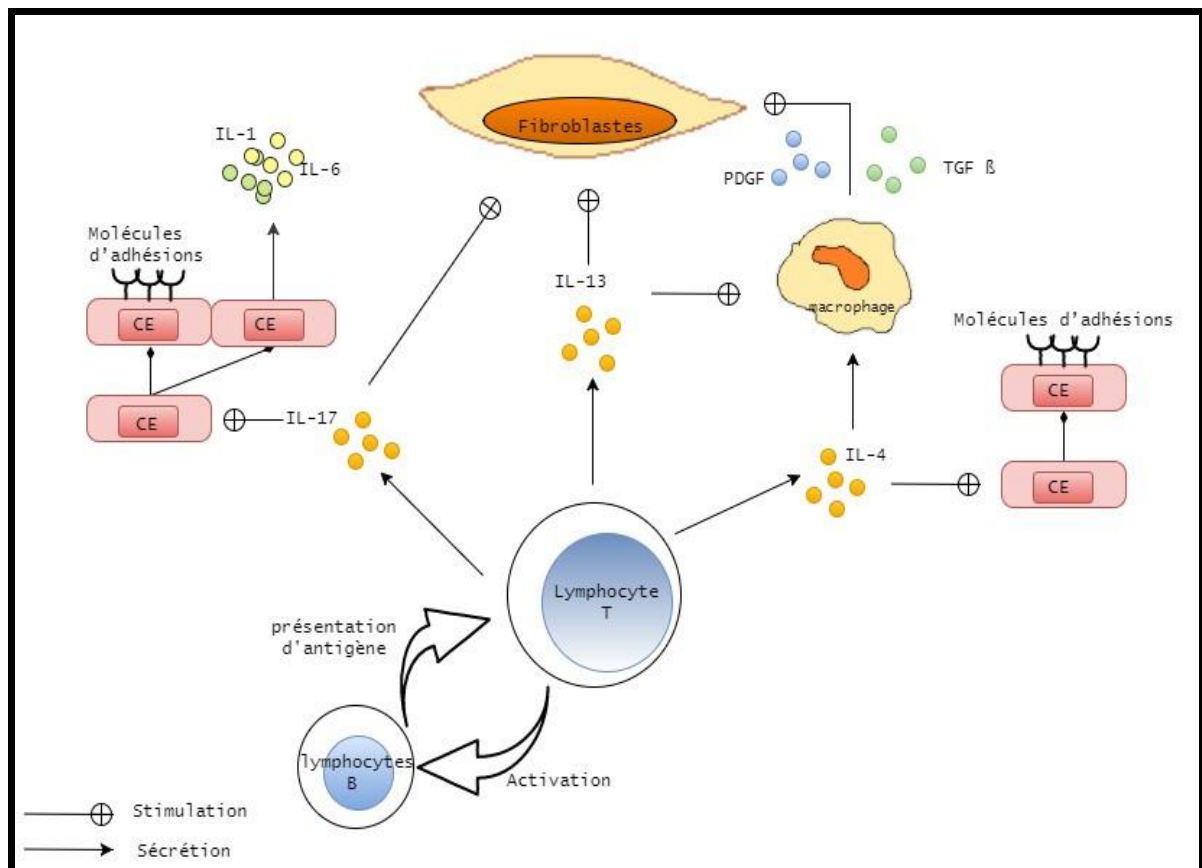


Figure 21 : Les rôles du lymphocyte T dans la sclérodémie systémique

2.2 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 polymérases, PM-Scl et certaines unités RNP. Autres études suspectent le rôle d'une réaction croisée suite à un épisode infectieux peut jouer un rôle dans la genèse de ces auto-anticorps. [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 β) 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]

Immunité innée :

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

3.1 Les fibroblastes :

Les fibroblastes sont les cellules principales du tissu conjonctif, ils assurent la production et dégradation des protéines de la matrice extra cellulaire, 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 β 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 β 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 β 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 XXI). La fibrogenèse pathologique observée au cours de la sclérodémie peut résulter en partie d'un excès de production de ces médiateurs (PDGF, IL-1, 4,6P P 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 XXI : Interleukines, facteurs de croissance et chémokines intervenant dans la fibrogènes au cours de la sclérodémie 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-β[54]
PDGF	Macrophages, CE, fibroblastes, plaquettes	- Stimulation de la synthèse du collagène, de protéoglycanes - Synthèse de TGF-β, MCP-1 et IL-6
CTGF	Fibroblastes (induit par TGF-β, endothéline 1 et hypoxie)	- Stimulation de la synthèse du collagène (phase tardive) - Régulation de l'angiogenèse[55]
IL-6	Macrophages, lymphocytes 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-β[57]
MCP-1	Macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales	- Déviation vers profil Th2[58] - Synthèse du collagène via TGF-β et IL-4[59]

a.2 Anomalies intrinsèques :

In vitro, Les fibroblastes isolés des lésions cutanées chez les patients atteints de sclérodémie systémique sont capables de synthétiser, de manière autonome et en abondance, les fibres de collagène, les composants de la matrice extracellulaire et des protéines inhibitrices de la dégradation de celle-ci [60]. Ceci est dû à :

- Augmentation de l'expression des récepteurs au TGF β . P P [61]
- Synthèse excessive et autonome du CTGF. [62]
- Activation par sécrétion autocrine du TGF β . [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 β . [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 β , 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 22)

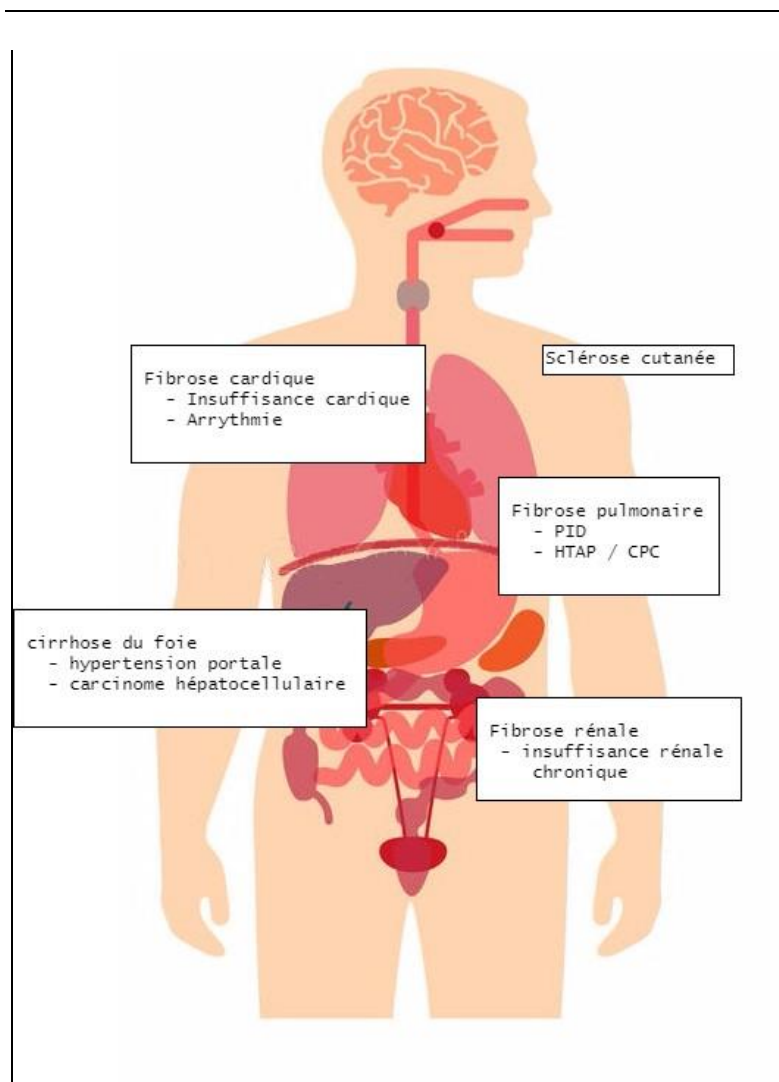


Figure 22 : Localisations principales de la fibrose au cours de la ScS

V. 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 fibrogènes. [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 XXII)

Tableau XXII : facteurs environnementaux incriminés dans la sclérodémie systémique

	Nom	Publication	Rôles suspectés
Toxiques	Silice	;	Production des FRO
	Solvants		Indéterminé
Infectieux	CMV		Via réaction croisée : – Activation des CE et apoptose – Activation des fibroblastes
	Parvovirus B19		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 observée 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]

VI. Etude Clinique :

La sclérodermie systémique associe une atteinte cutanée caractérisée par une induration localisée ou diffuse et une atteinte viscérale variable responsable de la gravité de la maladie [119].

1. Phénomène de Raynaud :

1.1 Etude clinique

Souvent inaugural [121], le phénomène de Raynaud est présent dans 95 % des cas, précédant les autres symptômes de quelques semaines à plusieurs années [122] .

Il s'agit d'un acrosyndrome paroxystique des extrémités, qui peut être déclenché par le froid, le stress ou le tabagisme [123]. Il atteint habituellement les doigts des mains et les orteils, mais d'autres lits vasculaires peuvent être touchés notamment le nez, les lèvres et les Oreilles [124].

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

- Une phase dite **“syncopale”** caractérisée par une pâleur avec anesthésie limitée à quelques doigts (Figure 23)
- Une phase dite **“asphyxique”** avec cyanose paresthésique
- Et une phase **résolutive** ou **érythermalgique** qui est inconstante, et correspondant à une hyperhémie des doigts [122,125,124].



Figure 23 : Phénomène de Raynaud en phase syncopale [126]

La manœuvre d'Allen (Figure 24) est un geste clinique utile dans l'exploration du phénomène de Raynaud en particulier au stade de début afin d'en rechercher le caractère pathologique. Elle consiste à comprimer simultanément les artères radiale et cubitale au niveau du poignet, puis à relâcher l'une ou l'autre des artères après avoir fait effectuer au malade des mouvements de flexion-extension de la paume afin de vidanger la vascularisation. On observe alors la revascularisation de la paume et des doigts qui, lorsqu'elle est retardée ou inhomogène, apporte un argument en faveur du caractère pathologique du phénomène de Raynaud [122].



Figure 24 : Manœuvre d'Allen [127]

a. La capillaroscopie péri-unguéele

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

- Les nouveaux critères de classification. [130]
- Diagnostic des formes précoces. [131]

- 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. [132]

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 (Figure 25) :

- **Stade précoce** : caractérisé par des capillaires élargis / mégacapillaires peu nombreux, quelques hémorragies minimes, 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. [133]

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

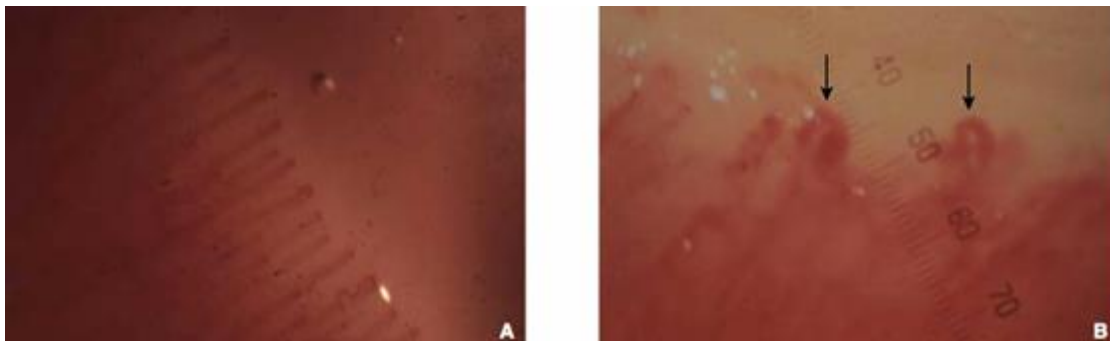


Figure 25 : Sclérodermie systémique capillaroscopie périunguéeale

A. Capillaroscopie normale.

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

2. Manifestations cutanéomuqueuses :

Bien que le phénomène de Raynaud soit le signe inaugural de la maladie, ce sont les manifestations cutanéomuqueuses qui, par leur retentissement esthétique et fonctionnel, Constituent le principal motif de consultation.

2.1 Sclérose cutanée

La sclérose cutanée représente le signe majeur de la sclérodermie systémique. Elle résulte de l'association de processus fibrotiques et inflammatoires qui conduisent à une accumulation excessive de collagène dans le derme. Ces phénomènes entraînent une modification structurelle profonde du tégument qui perd ses propriétés viscoélastiques et ses fonctions sécrétoires [135].

L'atteinte débute quasi-constamment aux extrémités et évolue classiquement en trois phases. Initialement (**phase œdémateuse**), l'installation est souvent insidieuse [136]. Les doigts prennent un aspect tuméfié et boudiné (puffy fingers), comblant les rides et les dermatoglyphes pulpaire (figure 26). Progressivement (**phase indurée**), l'œdème laisse place à une peau épaisse, tendue, luisante et strictement adhérente aux plans profonds. Cette **Sclérodactylie** rend le plissement impossible et fixe les doigts en demi-flexion, réalisant la classique « main en griffe » par rétraction capsulo-ligamentaire [136] (figure 27). Dans les formes sévères, **des dystrophies unguéales**, voire une disparition de l'ongle et de la dernière phalange par ostéolyse, sont classiques, réalisant l'aspect de résorption en « sucre d'orge sucé » [137].



Figure 26 : Sclérodactylie débutante : phase œdémateuse (« Puffy fingers »).



Figure 27 : Sclérodactylie évoluée : flexion irréductible des doigts (aspect de « main en griffe »).

Le mode d'extension topographique de cette sclérose constitue la clé de voûte de la classification et un marqueur pronostique majeur. En effet, l'étendue de la fibrose cutanée est étroitement corrélée à la sévérité des atteintes viscérales sous-jacentes :

- Si l'infiltration reste distale (mains, avant-bras, pieds) sans dépasser les coudes et les genoux, il s'agit d'une **forme cutanée limitée**, d'évolution généralement plus lente.
- Si l'atteinte s'étend aux racines des membres et au tronc (thorax, abdomen), il s'agit d'une **forme cutanée diffuse**, associée à un pronostic plus sévère et à un risque accru de complications rénales et pulmonaires précoces [138].

Quelle que soit la forme, l'infiltration peut gagner le visage, réalisant le « **faciès sclérodermique** » (figure 28). Ce masque inexpressif (amimie) résulte de l'effacement des rides

d'expression et de l'aspect effilé du nez. L'atteinte péri-buccale est marquée par un amincissement des lèvres entourées de rides radiées (aspect caractéristique en « gousset de bourse ») ainsi que par une limitation de l'ouverture buccale, ou microstomie, pouvant gêner la protraction linguale. Parfois, l'atteinte s'étend au cuir chevelu où l'adhérence cutanée au plan osseux peut provoquer une alopécie [136.139].



Figure 28 : Faciès sclérodermique.

L'évaluation quantitative de l'atteinte cutanée repose sur le score de Rodnan modifié (mRSS). Ce score s'établit en palpant 17 sites anatomiques distincts où l'épaisseur de la peau est cotée de 0 (normale) à 3 (sclérose adhérente impossible à plisser). La somme des cotations définit un score total compris entre 0 et 51 (Figure 29) [141]. Outil de référence, il permet d'objectiver la sévérité de la fibrose et de surveiller son évolutivité sous traitement.

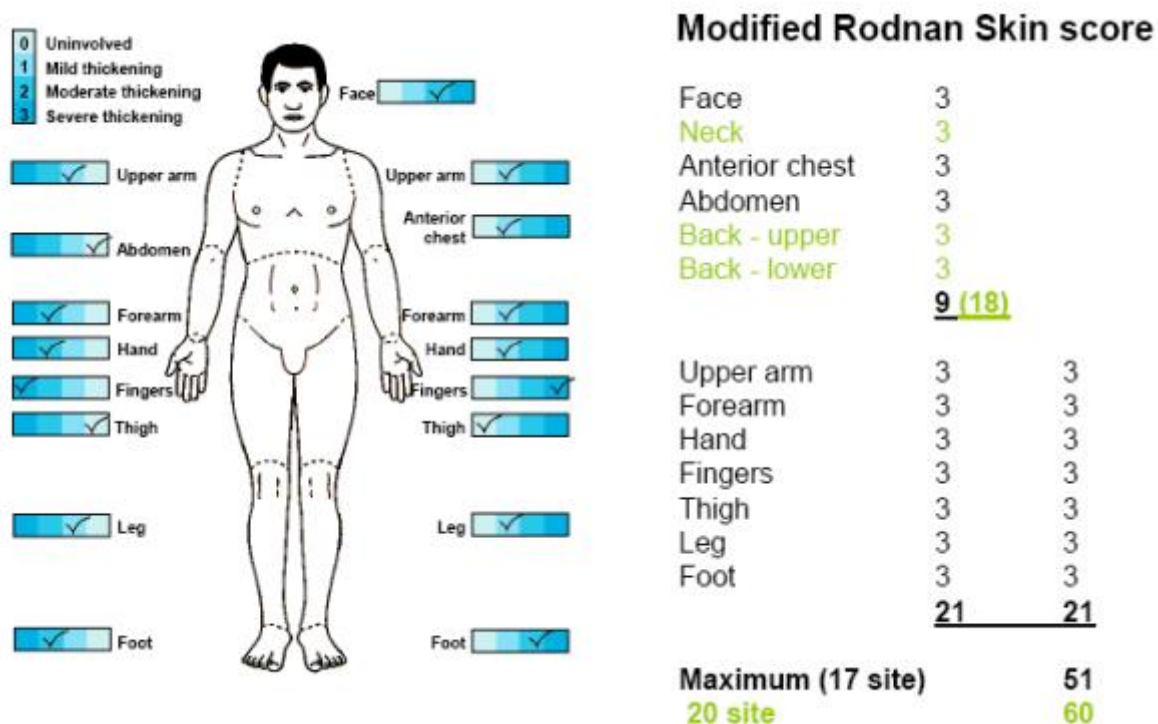


Figure 29 : Score de Rodnan modifié [140].

2.2 Ulcères digitaux et cicatrice pulpaire

Ils compliquent le syndrome de Raynaud et la sclérodactylie et sont localisés principalement aux doigts. Sur le plan clinique, on peut distinguer trois types d'ulcérations illustrés dans la Figure 30 :

- **Les ulcérations ischémiques** purement vasculaires (Figure 30-a et 30-b) : elles sont liées à la microangiopathie et surviennent aux extrémités des doigts ou des orteils. Elles laissent souvent place à des cicatrices déprimées caractéristiques appelées « pitting scars ».
- **Les ulcérations mécaniques** (Figure 30-c) : elles siègent en regard des zones de tension cutanée, notamment sur la face dorsale des articulations inter-phalangiennes ou métacarpo-phalangiennes, favorisées par la rétraction cutanée.
- **Les ulcérations liées à la calcinose** (Figure 30-d) : elles sont dues à l'extériorisation de dépôts calciques sous-cutanés qui perforent la peau, entraînant une inflammation locale et une plaie douloureuse [142,143].

L'infection des ulcères digitaux est fréquente et expose à un retard de cicatrisation ainsi qu'à l'ostéomyélite [144,145]. L'ischémie digitale peut évoluer vers une gangrène distale nécessitant parfois l'amputation d'un rayon digital (Figure 30-e). D'où la nécessité de réaliser une radiographie de la main, afin d'étudier l'extension de ces atteintes.



Figure 30 : Classification clinique des ulcères cutanés dans la sclérodermie systémique. [387]

2.3 Calcinose sous-cutanée :

Probablement secondaires à l'ischémie chronique et aux phénomènes cicatriciels, des concrétions calcaires radio-opaques (cristaux d'hydroxyapatite) se forment dans les tissus sous-cutanés. Elles siègent préférentiellement au niveau des zones de microtraumatismes, telles que la pulpe des doigts et la face d'extension des coudes ou des genoux [150 .152].

Ces calcifications peuvent être très discrètes (visibles uniquement à la radiographie) ou massives et palpables (Figure 31.32) [152]. Bien qu'observées dans les deux formes de la

maladie, elles sont nettement plus fréquentes dans la sclérodermie systémique limitée (faisant partie du syndrome CREST) et chez les patients porteurs d'anticorps anti-centromères [150]. Sur le plan biologique, aucune perturbation du bilan phosphocalcique n'y est généralement associée [151].

La calcinose peut se compliquer d'une ulcération de la peau sus-jacente, permettant l'issue d'une substance crayeuse (« bouillie calcaire » d'un blanc laiteux), et exposant au risque de surinfection locale [150.152].

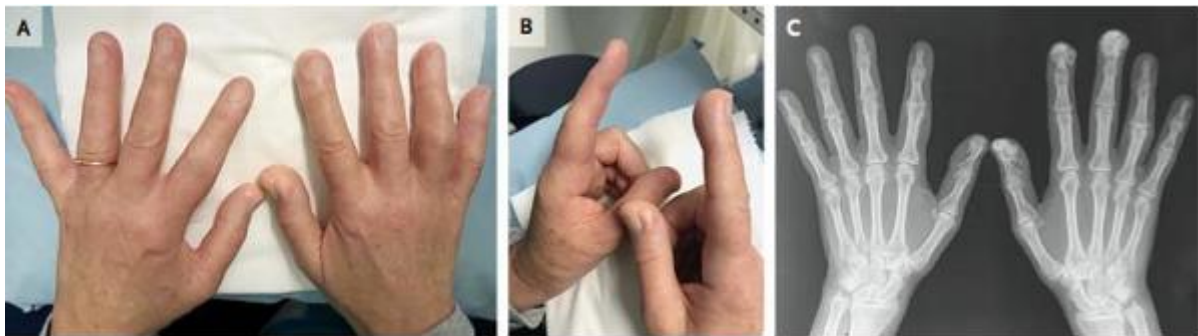


Figure 31 : Calcinose-sous cutanée dans le cadre d'une ScS (Aspect clinique et radiologique) [153]



Figure 32 : Calcinose sous-cutanées extériorisées, visibles sur une radiographie standard [151]

2.4 Les télangiectasies :

Les télangiectasies peuvent être observées dans la ScS en raison de la dilatation des capillaires et sont fréquentes sur les mains, le visage (Figure 33), les surfaces muqueuses et parfois sur le tronc [155,156] Ils peuvent augmenter avec le temps et sont associés à un risque accru d'hypertension pulmonaire [157].



Figure 33 : Télangiectasies du visage.

2.5 Troubles pigmentaires :

Les troubles pigmentaires semblent fréquents dans la ScS, touchant 30.5 à 91% des patients selon la littérature [159,160]. Ces désordres pigmentaires peuvent se présenter sous plusieurs formes (Figure 34), notamment :

- Une dépigmentation dite « en confettis » [161] ;
- Une hyperpigmentation qui peut être localisée, diffuse ou réticulée [162,163] ;
- Macules hyperpigmentées sans sclérose cutanée révélant une ScS [164] ;
- Pigmentation linéaire au sein de plages dépigmentées en regard des vaisseaux superficiels [165].



Figure 34 : Désordres pigmentaires.

2.6 Syndrome sec :

Un syndrome sec est habituel au cours de la ScS. Il s'agit, soit d'un réel syndrome de Gougerot-Sjögren avec anticorps anti-SSa positifs associé à la ScS, soit d'un syndrome sec non auto-immun par fibrose glandulaire (microangiopathie sclérosante des glandes salivaires) [141]. Cliniquement il se manifeste par une xérophtalmie et une xérostomie, associées à une xérose cutanée avec prurit d'intensité variable.

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 [167]. 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. [168]

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. [168]

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 [167].

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 [168]. (Figure 35)

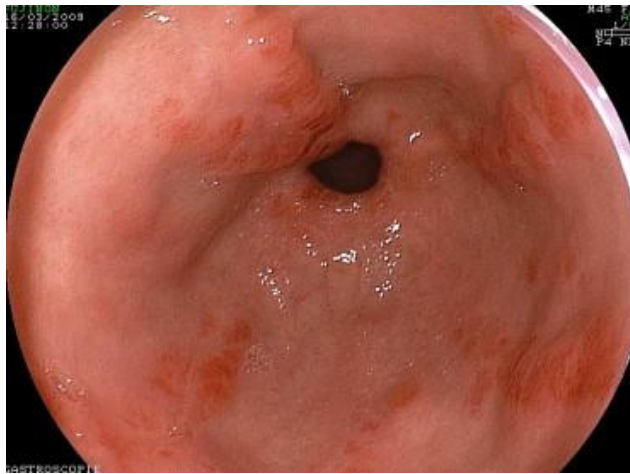


Figure 35 : Estomac pastèque ou ectasie vasculaire antrale [170]

La sévérité et l'étendue de l'atteinte digestive au cours de la sclérodermie 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). [169]

4. Manifestations respiratoire

Les atteintes respiratoires constituent un facteur de mauvais pronostic majeur au cours de la sclérodermie systémique. La **dyspnée**, qui est généralement le premier signe, est multifactorielle. Elle peut résulter d'une anémie, d'une atteinte musculaire, d'une sclérose thoracique limitant l'amplication ou d'une pneumopathie d'inhalation secondaire au reflux.

Cependant, deux entités dominent l'histoire naturelle de la maladie et en représentent les deux premières causes de mortalité au cours de sclérodermie systémique

- La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). [176]

Plus rarement, le pronostic peut être engagé par des complications surajoutées telles que l'embolie pulmonaire, le pneumothorax ou une néoplasie bronchique.

4.1 La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) :

La par traction.

Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la SCS mais leur association à d'autres signes de la maladie permet d'orienter vers une origine sclérodermique. (156)

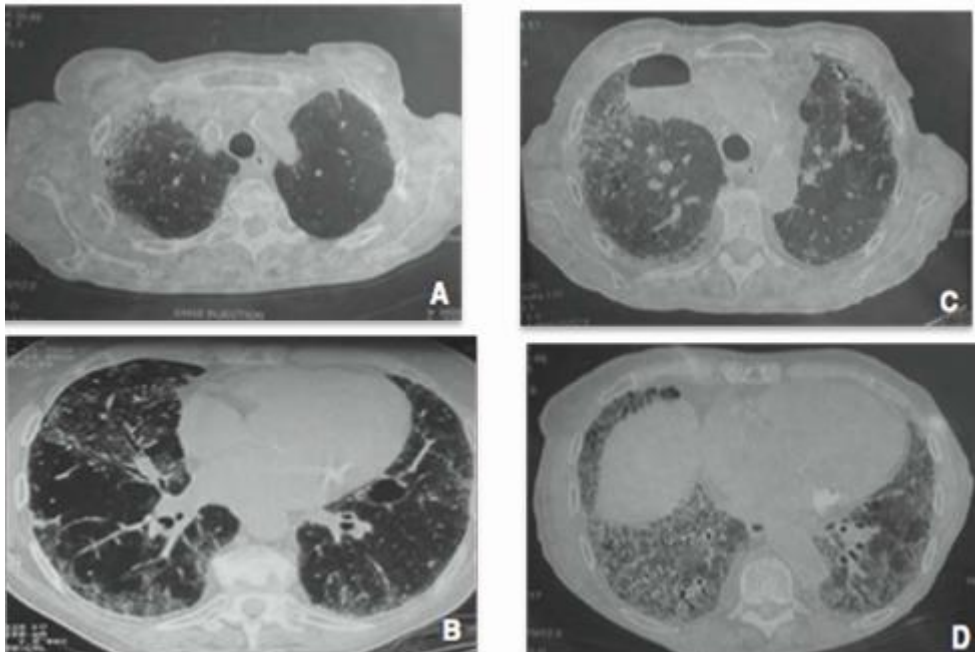


Figure 36 : Aspect de fibrose pulmonaire diffuse à la TDM-HR

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

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 %) [156]. 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 [182].

4.2 L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

L'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) constitue le versant vasculaire redouté de l'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique (ScS). Historiquement définie par une Pression Artérielle Pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos (30 mmHg à l'effort), la définition a récemment évolué suite au 6ème Symposium Mondial sur l'Hypertension Pulmonaire, abaissant le seuil diagnostique à une PAPm $\geq$ 20 mmHg avec des résistances vasculaires pulmonaires élevées [193.194].

Sur le plan physiopathologique, l'HTAP sclérodermique résulte d'un mécanisme complexe associant une vasoconstriction artériolaire, un remodelage vasculaire avec prolifération endothéliale, des thromboses in situ et une inflammation auto-immune. Dans la pratique clinique, et conformément à nos observations, il est crucial d'identifier les facteurs de risque prédictifs de survenue d'une HTAP identifiés dans la littérature (algorithme DETECT, ASIG) :

- Une forme cutanée limitée (bien que les formes diffuses soient aussi concernées)
- Une évolution prolongée de la maladie (> 10 ans) ;
- Un âge avancé (> 65 ans) [195]
- La présence de télangiectasies profuses et une capillaroscopie pathologique (raréfaction capillaire) [155]
- Un profil immunologique marqué par les anticorps anti-centromères anti-phospholipides et anti ARN polymérase I (196).

- Une chute isolée de la DLCO ($< 60 \%$) ou un rapport CVF/DLCO $> 1,6$ [177].
- Taux de NT-proBNP élevé

L'HTAP est asymptomatique dont La dyspnée est généralement le signe révélateur, bien que l'atteinte soit déjà avancée à ce stade [221]. 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. Cependant, La majorité des patients restent longtemps paucisymptomatiques en raison d'une auto-limitation de leur activité physique (liée au handicap moteur), ce qui masque la dyspnée et conduit à un retard diagnostique important.

Compte tenu de la gravité du pronostic, un dépistage annuel systématique est recommandé par les sociétés savantes internationales (ESC/ERS) [197.198.199]. Il repose en première intention sur **l'échocardiographie Doppler transthoracique** couplée aux Explorations Fonctionnelles Respiratoires (DLCO).

L'échocardiographie permet d'estimer la probabilité d'HTAP via la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide (V_{max} IT) et l'évaluation des cavités droites. Cependant, elle présente des limites, notamment la difficulté de distinguer une HTAP pré-capillaire (vasculaire pure) d'une HTAP post-capillaire (secondaire à une atteinte du cœur gauche, fréquente chez le sclérodermique). C'est pourquoi **le Cathétérisme Cardiaque Droit (CCD)** demeure le Gold Standard pour confirmer le diagnostic [197], mesurer précisément les pressions et tester la vasoréactivité.

5. Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque représente un tournant évolutif et constitue l'un des facteurs majeurs de mauvais pronostic au cours de la sclérodémie systémique (ScS). Elle peut être secondaire à une Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP), une fibrose pulmonaire ou une atteinte rénale, mais il existe une entité propre, **l'atteinte cardiaque primitive**, résultant

d'altérations endothéliales et de processus fibrotiques affectant l'ensemble des tuniques (endocarde, myocarde, péricarde) et le tissu nodal [200].

Cependant, il existe une discordance notable entre l'histologie et la clinique : bien que des lésions soient identifiées dans près de 80 % des séries autopsiques, elles demeurent souvent asymptomatiques. Les formes sévères ne concernent ainsi qu'environ 10 % des formes diffuses et 1 % des formes limitées [201].

L'atteinte myocardique primitive au cours de la ScS est la conséquence d'un processus physiopathologique complexe et multifactoriel. Celui-ci intrique une fibrose interstitielle (focale ou diffuse), liée à une accumulation de collagène remplaçant progressivement les cardiomyocytes, à une dysfonction microcirculatoire sévère. Cette vasoréactivité anormale, véritable « phénomène de Raynaud myocardique », entretient des lésions d'ischémie-perfusion qui aggravent le remodelage tissulaire [202].

Sur le plan fonctionnel, ces altérations structurelles se manifestent initialement par une **dysfonction diastolique** (trouble de la relaxation du VG puis du VD) couplée à une hypertrophie pariétale, contrastant avec une fonction systolique généralement préservée [203, 204]. Cette cardiomyopathie peut évoluer vers une hypertension pulmonaire post-capillaire (Groupe 2), rendant le cathétérisme cardiaque droit indispensable pour la distinguer de l'HTAP pré-capillaire vasculaire pure. À ce titre, la scintigraphie myocardique au thallium conserve tout son intérêt pour objectiver précocement ces défauts de perfusion, avant même l'apparition de lésions angiographiques coronariennes [200].

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 [205]). Bien que souvent asymptomatique, sa présence constitue un élément de gravité, témoignant de la sévérité d'une HTAP, d'une insuffisance cardiaque ou agissant comme marqueur d'une crise rénale sclérodermique [200], d'où l'intérêt d'évoquer ce diagnostic chez tout patient sclérodermique se présentant avec douleur thoracique. Les autres atteintes incluent la péricardite aiguë et la péricardite constrictive [205].

Les troubles du rythme et de la conduction sont fréquents au cours de la ScS, touchant respectivement 67 % et 25 % des patients [202, 207]. Ils peuvent être la conséquence directe de la fibrose du tissu conducteur ou secondaires aux atteintes myocardiques et hémodynamiques [208]. Leur spectre clinique est large, allant de simples palpitations aux lipothymies, avec un risque non négligeable de mort subite. L'Holter-ECG est 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 [206].

Enfin, **les atteintes endocardiques** sont très rares. Elles intéressent principalement les valves mitrales (prolapsus, insuffisance, épaississement de l'appareil sous-valvulaire) et les valves aortiques, restant généralement de faible grade et ne semblant pas affecter le pronostic global de la maladie [206].

6. Manifestations musculo-squelettiques :

Les patients sclérodermiques ont fréquemment des atteintes articulaires inflammatoires, osseuses (déméralisation, acro-ostéolyse), tendineuses (frictions tendineuses, ténosynovite) et musculaires (myalgies, faiblesse musculaire, myosite), pouvant altérer considérablement leur qualité de vie [125,159].

6.1 Les atteintes musculaires :

La prévalence de l'atteinte musculaire varie de 5 à 96 % selon les études, du fait de l'utilisation de critères diagnostiques différents [348]. Sur le plan physiopathologique, ces atteintes peuvent être primitives ((fibrose et inflammation au niveau du péri-mysium et épimysium et microangiopathie) [349] ou secondaires, s'intégrant parfois à une authentique polymyosite dans le cadre d'un syndrome de chevauchement. Les anticorps anti-pm-Scl étant assez caractéristiques de cette entité.

Cliniquement, l'atteinte se manifeste le plus souvent par des myalgies et une faiblesse musculaire à prédominance proximale, touchant davantage les formes diffuses que limitées [142, 350]. L'évaluation de ce déficit moteur peut toutefois s'avérer difficile en raison de facteurs de confusion tels que la limitation du mouvement induite par la sclérose cutanée et

les atteintes articulaires ou tendineuses. Le diagnostic repose alors sur la mise en évidence d'une élévation des enzymes musculaires, d'un syndrome myogène à l'EMG et sur les données de la biopsie.

6.2 Les atteintes ostéo-articulaire

Les atteintes ostéo-articulaires sont parmi les signes les plus précoces au cours de la sclérodermie systémique, pouvant précéder le diagnostic dans 20 % des cas [220]. Elles intéressent les deux formes cliniques, bien qu'elles soient plus manifestes dans la forme diffuse que limitée.

Selon la vaste étude internationale de la cohorte SPIN (Scleroderma Patient-centered Intervention Network) publiée en 2022, incluant 2 157 patients [221], **Les arthralgies et la raideur articulaire** comptent parmi les symptômes les plus fréquents et les plus handicapants pour les malades. **Les arthralgies** sont rapportées en moyenne dans plus de 70 % des cas [225], 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. L'inflammation de la membrane synoviale (synovite) est présente dans 15 à 20 % des cas. L'accumulation de fibrose synoviale, associée à la sclérose cutanée, est responsable d'une rétraction des doigts (signe de la « prière »), caractéristique de la sclérodermie systémique (Figure 37) [224]. Concernant **les atteintes tendineuses**, une récente revue de la littérature de 2024 rapporte qu'elles sont présentes chez 13 à 40 % des patients [220], et se manifestent par des craquements audibles ou des 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 pour évaluer ces atteintes.



A



B

Figure 37 : Évolution de la rétraction tendino-cutanée (Signe de la prière) au cours de la sclérodémie systémique :

(A)Signe de la « prière » positif Stade modéré [222] ; **(B)** Signe de la « prière » positif Stade sévère [223]

Les arthrites authentiques sont rares, leur présence (surtout les formes érosives) doit faire suspecter un syndrome de chevauchement associé [224]. La sclérose cutanée, les ulcères et la rétraction digitale peuvent entraver leur évaluation à l'examen clinique, d'où l'indication de l'imagerie [225].

La radiographie des mains est l'examen le plus fréquemment demandé. Il permet de mettre en évidence plusieurs anomalies, à savoir les calcifications sous cutanées, l'acro-ostéolyse avec résorption des houppes phalangiennes (Figure 38), la déminéralisation osseuse et pincement de l'interligne articulaire notamment des IPP et MCP.



Figure 38 : Radiographie des mains de face objectivant une acro-ostéolyse (flèches rouges) avec résorption des houpes phalangiennes distales (226).

Concernant le squelette axial, l'atteinte ostéo-articulaire est rarement au premier plan au cours de la sclérodémie systémique. En dehors des authentiques syndromes de chevauchement, la littérature médicale souligne la rareté d'une atteinte rachidienne propre à la maladie. Ainsi, les atteintes axiales semblent intéresser essentiellement les parties molles, soit liées à la présence de calcifications paravertébrales, soit dues à une faiblesse des muscles paravertébraux dans le cadre des myosites associées à la ScS [227, 228]

7. Atteinte rénale :

La principale manifestation de l'atteinte néphrologique au cours de la sclérodémie systémique (ScS) est la **crise rénale sclérodermique (CRS)**. Sur le plan physiopathologique, elle est l'expression directe des altérations endothéliales au niveau des vaisseaux rénaux. La réduction de la lumière vasculaire, associée à des troubles vasomoteurs, favorise une hyperréninémie responsable du déclenchement d'une hypertension artérielle (HTA) sévère, voire maligne. Cliniquement, elle se définit par l'installation brutale de cette HTA suivie d'une insuffisance rénale d'évolution rapidement progressive. Parallèlement, l'activation plaquettaire

et les troubles de la coagulation sous-jacents peuvent se manifester par une microangiopathie thrombotique, retrouvée dans environ 43 % des cas [237]. Il convient également de souligner l'existence de crises rénales normotendues (rapportées dans environ 10 % des cas), qui constituent un véritable piège diagnostique (238).

Sur le plan épidémiologique, la CRS complique aujourd'hui moins de 5 % des ScS. Plusieurs facteurs favorisent son développement, notamment : la forme cutanée diffuse de la maladie, une progression rapide de l'atteinte cutanée, une atteinte cardiaque récente (péricardite, insuffisance ventriculaire), la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III, ainsi qu'une dose de corticothérapie (prednisolone ou équivalent) supérieure à 15 mg/jour introduite dans les trois mois précédents [239].

Sur le plan pronostique, l'introduction systématique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) a radicalement transformé l'histoire naturelle de cette complication, autrefois responsable de plus de la moitié des évolutions mortelles de la ScS. Néanmoins, malgré une prise en charge thérapeutique optimale, la CRS demeure une urgence absolue dont la morbi-mortalité reste préoccupante. Actuellement, la mortalité est estimée à environ 20 % à court terme, et peut atteindre 40 à 50 % à cinq ans.

Le diagnostic de la crise rénale est généralement facile associant des critères cliniques et biologiques proposés par Steen et al [240]. 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. [241].

D'autres types d'atteintes sont possibles et plus fréquents : une protéinurie isolée, un syndrome néphrotique, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale débutante [242].

8. Autres atteintes :

8.1 Les atteintes neuropsychiatriques :

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 [248] 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 [249] ou des calcifications [250], comme elle peut rentrer dans le cadre des manifestations d'une HTA maligne survenant au cours d'une crise rénale sclérodémique.

8.2 Les atteintes thyroïdiennes :

Au cours de la ScS, l'atteinte thyroïdienne reste de loin l'endocrinopathie la plus fréquente, mais souvent sous-estimée du fait qu'elle soit infra-clinique. En effet, Molteni, et al. (255) ont rapporté qu'un nombre considérable de patients atteints de sclérodémie présente des anticorps anti-thyroïdiens sans présenter des signes de dysthyroïdie. Dans une étude menée par Gordon, et al. 7 cas d'hypothyroïdie (25%) ont été relevés dont 3 seulement étaient symptomatiques, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique (256).

8.3 Les atteintes biologiques :

L'anémie hypochrome microcytaire, peut être le signe d'un saignement occulte sur atteintes digestives (notamment estomac gastropathies ou œsophagites compliquées) (259-260), tandis qu'une anémie macrocytaire peut signaler l'insuffisance médullaire secondaire au processus fibrotique, un déficit en vitamine B9 ou B12 par syndrome de malabsorption ou survenir secondairement aux traitements immunosuppresseurs (102,261). La présence de

schizocytes au niveau du frottis doit faire craindre une microangiopathie, probable témoin d'une crise rénale sclérodermique (262).

La vitesse de sédimentation et le taux de CRP restent généralement normaux au cours de la ScS, malgré l'implication des phénomènes inflammatoires dans la pathogenèse de la ScS (105). 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 (265).

VII. Sclérodémie systémique et cancer :

La fréquence accrue des néoplasies au cours de la sclérodémie a suscité de nombreux travaux, suggérant l'existence d'un lien de causalité bidirectionnel. En 2013, les méta-analyses menées par Onishi et al. [270] ainsi que Bonifazi et al. [271] ont démontré un risque relatif de cancer plus élevé chez les patients sclérodermiques, notamment pour le cancer du poumon (surtout sur fibrose pulmonaire ou tabagisme associé), les hémopathies malignes, ainsi que les cancers hépatiques, vésicaux et cutanés (hors 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) [272].

L'observation d'un rapprochement entre le temps de diagnostic de la sclérodémie et autres néoplasies (dont le cancer du sein) [273] 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 [274]. Parmi les caractéristiques mises en évidence chez ces patients sont la présence **des anticorps anti ARN polymérases III** [273] et **l'âge tardif de survenue** [275].

VIII. Diagnostic différentiel :

La ScS peut être confondue avec plusieurs pathologies se présentant avec un durcissement de la peau (Tableau XXIII) (276,277).

Tableau XXIII : Etats sclérodermiques et pseudo-sclérodermies.

Catégorie	Maladies
Maladies apparentées à la sclérodermie	- Syndrome de Sharp (connectivite mixte) - Sclérodermies professionnelles (silice, etc.) - Syndrome des huiles toxiques - Syndrome myalgie-éosinophilie (L-tryptophane) - Réaction sclérodermique du greffon contre l'hôte - Scléroses induites par des toxiques ou médicaments (silicone, bléomycine, sotalol et iode radioactif, taxanes, gemcitabine, pémétréxed, tégaful et 5-FU, cocaïne, anorexigènes, etc.) msdmanuals
Scléroses avec gammapathie monoclonale	- Sclérœdème de Buschke - Amylose « sclérodermie amyloïde » - POEMS syndrome - Scléromyxœdème
Syndromes sclérodermiques acquis localisés	- Lipodermatosclérose - Syndrome carcinoïde - Porphyrie cutanée tardive - Rhumatisme fibroblastique - Iatrogènes - Fasciite palmaire - arthrite
Autres maladies	- Sclérœdème des diabétiques - Lymphomes cutanés - Fibrose systémique néphrogénique
Scléroses cutanées de l'enfant et génodermatoses sclérodermiques de l'adulte	- Sclérœdème infantile - Syndrome de la peau cartonnée (stiff skin syndrome) - Phénylcétonurie - Syndrome de Winchester - Syndrome de Werner (progeria de l'adulte) - Progeria de Hutchinson-Gilford - Acrogéria - Pachydermopériostose - Scléroatrophie de Huriez - Poikilodermie de Weary

A la différence de la ScS, ces syndromes sclérodermiformes acquis localisés ou diffus sont cliniquement disparates, et le plus souvent marqués par une faible prévalence des atteintes systémiques extracutanées, l'absence de syndrome de Raynaud, d'anticorps antinucléaires et d'anomalies capillaroscopiques digitales (278).

IX. Profil immunologique de la sclérodémie

Différents auto-anticorps dirigés contre des composants cellulaires ont été mis en évidence dans le sérum des patients sclérodermiques. Le rôle pathogène de ces auto-anticorps dans la ScS n'est pas encore clairement identifié. Néanmoins, ils se révèlent fortement associés au phénotype clinique des patients constituant ainsi de véritables biomarqueurs diagnostiques et pronostiques de la maladie (279).

L'identification des anticorps qui vient en second lieu va révéler la présence ou non des anticorps spécifiques de la sclérodémie 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.

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

X. Sclérodémie-Syndrome de chevauchement :

Le syndrome de chevauchement se définit par l'association d'une sclérodémie systémique à une autre connectivite, qui peut apparaître avant, pendant ou après le début de la sclérodémie [290]. À ce jour, la place de syndrome de chevauchement dans la classification de la maladie ne fait pas l'unanimité. Si certains auteurs préfèrent l'exclure purement et simplement de leurs études [291. 292], d'autres estiment qu'il s'agit d'une forme clinique à

part entière. Ils le considèrent comme un troisième sous-groupe de la maladie (distinct des formes cutanées limitées et diffuses), car ce syndrome de chevauchement possède une présentation clinique, un profil immunologique et un mode d'évolution qui lui sont propres [293].

XI. Modalités thérapeutiques

Aucun traitement ne peut actuellement guérir définitivement la sclérodémie systémique, et aucun traitement n'a démontré une grande supériorité sur les autres. Ainsi Le choix d'un traitement dans un contexte de sclérodémie 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. [293]

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 sclérodémie systémique, de la durée de la maladie, et de la présence de toute caractéristique de chevauchement qui pourrait nécessiter une intervention spécifique [294].

Cependant, la survie des patients atteints a augmenté ces dernières années grâce à l'apparition de nouvelles thérapeutiques ciblant spécifiquement les organes atteints par la sclérodémie systémique.

1. Traitement de l'atteinte vasculaire : phénomène de Raynaud et ulcérations digitales

La prise en charge du phénomène de Raynaud associé à la sclérodémie systémique repose sur une approche graduelle et hiérarchisée. L'objectif principal est de diminuer la fréquence et l'intensité des crises vaso-spastiques, d'améliorer la qualité de vie et de prévenir les complications ischémiques sévères telles que les ulcères digitaux.

1.1. Les traitements pharmacologiques [352]

a. Les inhibiteurs calciques (IC) :

En première ligne thérapeutique, les antagonistes calciques constituent la pierre angulaire de la prise en charge pharmacologique du phénomène de Raynaud. Leur efficacité se traduit par une réduction significative, estimée entre 30 et 40 %, de la fréquence et de la sévérité des crises ischémiques, tout en diminuant le risque de survenue d'ulcères digitaux [310].

Leur place en première intention est aujourd'hui solidement validée par la littérature avec une preuve d'efficacité de niveau B [320]. En effet, une revue exhaustive regroupant 8 études contrôlées (dont six contre placebo, une versus Losartan et une versus Iloprost) a formellement mis en évidence leur efficacité dans l'atténuation des crises et de l'intensité du phénomène de Raynaud [319]. Plus spécifiquement, l'étude de Rademaker et al. [318], randomisée en double aveugle, a montré que l'utilisation de la Nifédipine permet une diminution du nombre d'ulcères digitaux évolutifs après 16 semaines, comparable à celle de l'Iloprost.

Sur le plan posologique, la prise en charge s'appuie classiquement sur **la Nifédipine** à raison de 10 mg trois fois par jour, cette molécule étant la seule de sa classe à disposer d'une AMM dans cette indication spécifique. D'autres alternatives thérapeutiques peuvent également être proposées en pratique clinique, telles que **l'Amlodipine** prescrite à la dose de 5 à 10 mg par jour, ou encore **le Diltiazem** à raison de 60 mg deux à trois fois par jour, ou sous sa forme à libération prolongée de 200 mg par jour.

Toutefois, leur prescription peut parfois se heurter à l'apparition d'effets secondaires inhérents à leur mécanisme d'action, dominés par les céphalées, les œdèmes des extrémités,

ainsi qu'un risque d'hypotension ou de troubles de la conduction. Cela justifie une surveillance régulière de la tension artérielle (TA) et de l'électrocardiogramme (ECG).

b. Les analogues de la prostacycline : (le traitement de deuxième intention)

Principalement représentés par l'**Iloprost**, ces traitements de deuxième ligne sont réservés aux formes sévères et réfractaires du phénomène de Raynaud, ainsi qu'aux ischémies digitales critiques compliquées d'ulcères actifs. Leur efficacité majeure repose sur une double action pharmacologique : une vasodilatation artériolaire puissante couplée à une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ils permettent ainsi de réduire drastiquement les crises vasospastiques et de favoriser la cicatrisation tissulaire.

Leur utilisation est d'ailleurs formellement recommandée par le groupe d'experts européens EUSTAR. Plusieurs études cliniques de référence ont validé l'efficacité de l'Iloprost quant à la diminution du phénomène de Raynaud, la prévention des récives ischémiques et l'accélération de la vitesse de cicatrisation [324, 325, 326]. En particulier, une étude contrôlée et randomisée portant sur 131 patients a formellement démontré sa supériorité : chez les 64 patients ayant reçu l'Iloprost, le nombre hebdomadaire moyen d'attaques de Raynaud a chuté de 39,1 %, contre seulement 22,2 % chez les 67 patients ayant reçu le placebo [324].

Sur le plan pratique, l'administration de ce traitement nécessite une stricte surveillance en milieu hospitalier. Il s'administre par voie intraveineuse continue, selon un protocole validé allant de 0,5 à 2 ng/kg/min, administré sur 6 à 8 heures par jour, lors d'une cure de 5 jours consécutifs.

Toutefois, sa prescription peut être limitée par une intolérance systémique (céphalées, vomissements, hypotension) et impose une évaluation rigoureuse en raison d'un sur-risque coronarien chez les patients ayant une cardiopathie ischémique sous-jacente.

c. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5) : (3^{ème} intention)

Principalement représentés par le **Sildénafil**, prescrit à des posologies variant de 50 à 150 mg/j, les IPDE-5 occupent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de la vasculopathie sclérodermique. Ils sont indiqués en traitement de recours lors d'une réponse clinique insuffisante, d'un échappement ou d'une intolérance aux inhibiteurs calciques. En

favorisant une vasodilatation artérielle puissante par le biais de la voie du monoxyde d'azote (NO), ces molécules permettent non seulement de réduire significativement la sévérité du phénomène de Raynaud, mais elles ont également démontré une efficacité majeure dans la cicatrisation des ulcères digitaux (UD) ischémiques actifs.

L'efficacité du Sildénafil est solidement étayée par la littérature. Une étude pilote menée par Brueckner C.S. et al. en Allemagne sur 19 patients a suggéré son impact positif sur la cicatrisation des UD (à des doses de 50 à 150 mg/j sur 6 mois), montrant une réduction spectaculaire du nombre d'ulcères, passant de 49 à la période initiale à seulement 17 en fin d'étude [329]. Ces résultats ont été confirmés par une seconde étude randomisée menée sur 83 patients (Sildénafil contre placebo), démontrant un effet bénéfique statistiquement significatif sur la cicatrisation : le nombre d'UD par patient dans le groupe Sildénafil était significativement inférieur à celui du groupe placebo dès la 8ème semaine, avec un maintien de cette supériorité à la 12ème semaine [330].

Toutefois, leur maniement exige une évaluation cardiovasculaire préalable rigoureuse. Outre les effets secondaires vasodilatateurs fréquents (céphalées, bouffées vasomotrices), leur prescription est formellement contre-indiquée en présence d'une cardiopathie ischémique sévère, d'une insuffisance cardiaque, ainsi qu'en association avec les dérivés nitrés en raison du risque majeur de collapsus cardiovasculaire.

d. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) :

Représentée principalement par **le Bosentan** (62,5 à 125 mg, 2 fois/jour), cette classe thérapeutique occupe une place très spécifique dans la prise en charge de la vasculopathie sclérodermique. Contrairement aux traitements vasodilatateurs précédents, le Bosentan n'a pas démontré d'efficacité significative sur la cicatrisation des ulcères digitaux (UD) actifs. En revanche, il constitue le traitement de référence et dispose d'une AMM spécifique pour la prévention de l'apparition de nouveaux ulcères digitaux.

Sa prescription impose un suivi rigoureux : un contrôle biologique mensuel des transaminases (risque d'hépatotoxicité) et une contraception stricte chez les femmes en âge de procréer en raison d'un risque tératogène.

1.2. Les mesures non pharmacologiques [353] :

Protection thermique : Maintien de la chaleur corporelle globale et locale (gants, vêtements multicouches, port de bonnet).

Sevrage tabagique : Arrêt impératif pour supprimer l'effet vasoconstricteur systémique de la nicotine.

Éviction médicamenteuse : Arrêt des substances vasoconstrictrices (bêtabloquants non sélectifs, décongestionnants nasaux, sympathomimétiques).

Prévention des traumatismes : Protection des mains contre les chocs et les blessures pour limiter le risque d'apparition d'ulcères digitaux. Hydratation cutanée : Application régulière d'émollients pour maintenir l'intégrité de la barrière cutanée.

Gestion du stress : Éviction ou contrôle des stimuli émotionnels pouvant déclencher un spasme vasculaire.

1.3. Actualités et perspectives thérapeutiques de la vasculopathie sclérodermique

La prise en charge des formes sévères et réfractaires d'ulcères digitaux (UD) et de phénomène de Raynaud (PR) bénéficie aujourd'hui de nouvelles approches, à la frontière entre la pharmacologie classique et la médecine régénérative :

- ❖ **La toxine botulique de type A (Botox) :** L'injection locale péri-vasculaire ou palmaire s'est imposée comme une véritable alternative de sauvetage. En inhibant l'exocytose des vésicules de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, elle lève le spasme vasculaire sévère. Les méta-analyses récentes confirment une réduction significative de la fréquence des crises et de la douleur, ainsi qu'une aide précieuse à la cicatrisation des UD réfractaires aux vasodilatateurs systémiques. [354]
- ❖ **La thérapie cellulaire (Fraction Vasculaire Stromale – FVS) :** L'injection digitale de cellules souches autologues issues du tissu adipeux (FVS) représente l'avancée majeure en médecine régénérative pour la ScS. Les résultats à long terme (étude SCLERADEC) montrent une amélioration durable de la microcirculation tissulaire,

une diminution du nombre d'UD et une amélioration de la qualité de vie des patients, offrant un potentiel curatif local inédit. [355]

1.4. Molécules non recommandées (résultats strictement négatifs)

Plusieurs classes pharmacologiques ont récemment été écartées de l'arsenal thérapeutique en raison de résultats cliniques strictement négatifs sur la prévention ou la cicatrisation des ulcères digitaux (UD) :

- ❖ **Nouvelles cibles thérapeutiques évaluées : Le Selexipag** (agoniste oral sélectif du récepteur IP des prostacyclines) et **le C21** (agoniste sélectif du récepteur de type II de l'angiotensine) [356].
- ❖ **Vasodilatateurs et thérapies classiques** : Les anti-agrégants plaquettaires, l'héparine, la N-acétylcystéine par voie orale, le diméthyle **sulfoxyde**, la kétansérine, la prazosine, la prostaglandine E1, le cyclofénil, le quinapril, ainsi que la nitroglycérine topique [357].
- ❖ **Immunosuppresseurs systémiques** [357].

2. Traitement de l'atteinte pulmonaire : la Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID-ScS)

La prise en charge thérapeutique de la PID-ScS vise principalement à stabiliser la fonction pulmonaire et à ralentir la progression de la fibrose. La décision thérapeutique repose sur la sévérité et le caractère évolutif de l'atteinte, évalués conjointement par la (TDM-HR) et (CVF).

2.1 Les immunosuppresseurs classiques

- ❖ **Le Mycophénolate Mofétil (MMF)** : Il s'est imposé comme le traitement de référence (Gold Standard) en première ligne. L'étude SLS-II a démontré qu'une dose de 2 à 3 g/jour permet une stabilisation de la CVF comparable à celle du Cyclophosphamide, mais avec un profil de tolérance significativement supérieur, justifiant son utilisation prolongée [308].
- ❖ **Le Cyclophosphamide (CYC)** : Autrefois traitement de référence (étude SLS-I), il est aujourd'hui réservé aux formes sévères ou rapidement progressives. Administré préférentiellement en bolus intraveineux mensuels (500 à 750 mg/m²) sur une durée

de 6 à 12 mois, son utilisation est limitée par sa toxicité cumulative (risque de cystite hémorragique, toxicité gonadique et risque oncologique), imposant un relais rapide par le MMF ou l'azathioprine [358].

- ❖ **L'Azathioprine (AZA)** : Alternative thérapeutique de seconde intention (2 à 2,5 mg/kg/jour) en traitement de fond, strictement réservée aux cas de contre-indication, d'intolérance sévère ou d'indisponibilité du MMF, sous couvert d'une surveillance hématologique et hépatique rapprochée [359].

2.2 Les thérapies antifibrosantes

- ❖ **Le Nintédanib** : Cet inhibiteur intracellulaire des tyrosines kinases constitue une avancée thérapeutique majeure. L'essai clinique de phase III SENSICIS a prouvé son efficacité pour réduire significativement le déclin annuel de la CVF. Les recommandations actuelles privilégient de plus en plus son association précoce avec le MMF pour cibler simultanément les voies inflammatoires et fibrosantes [360].

2.3 Les biothérapies et thérapies ciblées

- ❖ **Le Tocilizumab** : Cet anticorps monoclonal anti-IL-6 est l'option thérapeutique de choix pour préserver la fonction pulmonaire chez les patients présentant une PID associée à une atteinte cutanée diffuse précoce et très inflammatoire (essai focuSSced) [361].
- ❖ **Le Rituximab (anti-CD20)** : Bien qu'hors AMM, il constitue le traitement de sauvetage de référence pour stabiliser la fonction pulmonaire dans les formes réfractaires, particulièrement chez les patients porteurs d'anticorps anti-Scl70 en échec des traitements conventionnels (essai RECITAL) [362].

2.3 La greffe pulmonaire ou l'autogreffe de cellules souches périphériques

Elles constituent les ultimes solutions thérapeutiques de recours chez les patients réfractaires aux traitements conventionnels présentant une atteinte pulmonaire sévère et rapidement progressive [363, 364].

3. Traitement de l'HTAP

Depuis 2015 (essai AMBITION) et les recommandations européennes ESC/ERS de 2022, l'approche séquentielle a été remplacée par une stratégie combinée précoce. L'arsenal thérapeutique actuel, dont l'intégralité des molécules détaillées ci-dessous dispose d'une AMM spécifique dans cette indication, cible simultanément trois voies de la dysfonction endothéliale :

- ❖ Le standard de première intention (Bithérapie d'emblée) : L'association précoce d'un inhibiteur de la PDE-5 (ex : Tadalafil) et d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ex : Ambrisentan) est le standard recommandé pour les patients en classe fonctionnelle NYHA/OMS II ou III (risque faible à intermédiaire) [365].
- ❖ La voie de l'endothéline (ARE) : Le Bosentan, le Macitentan ou l'Ambrisentan bloquent la vasoconstriction et la prolifération cellulaire chez les patients en classe NYHA/OMS II et III, sous stricte surveillance hépatique [366].
- ❖ La voie du monoxyde d'azote (IPDE-5 et sGC) : Le Sildénafil et le Tadalafil prolongent l'effet vasodilatateur (classe NYHA/OMS II et III) [366]. Le Riociguat est une alternative chez les patients en classe NYHA/OMS II et III présentant une réponse inadéquate aux IPDE-5 (leur association simultanée est formellement contre-indiquée) [367].
- ❖ La voie des prostacyclines : Le Selexipag (oral) retarde la progression clinique chez les patients insuffisamment contrôlés en classe NYHA/OMS II ou III [368], tandis que l'Époprosténol (intraveineux continu) demeure le traitement de sauvetage indispensable pour les patients en classe NYHA/OMS IV (défaillance cardiaque droite sévère, stade terminal) [366].

4. Traitement de l'atteinte cutanée (Sclérose cutanée)

La physiopathologie de la fibrose cutanée étant similaire à celle de l'atteinte pulmonaire interstitielle, l'arsenal thérapeutique fait logiquement appel aux mêmes classes d'immunosuppresseurs pour enrayer l'épaississement de la peau.

- ❖ **Le Mycophénolate Mofétil (MMF)** : Fortement recommandé en première ligne (niveau EULAR 1B), il est aujourd'hui systématiquement privilégié en pratique clinique, particulièrement lorsque la sclérose cutanée est associée à une atteinte pulmonaire interstitielle débutante, du fait de son double bénéfice [369, 308].
- ❖ **Méthotrexate (MTX)** : occupe une place historique dans l'arsenal thérapeutique de la ScS et demeure un standard fermement maintenu. Sur le plan international, son utilisation est recommandée par le groupe EUSTAR et confirmée par la dernière mise à jour des recommandations de l'EULAR (2024) avec un niveau de preuve élevé (1B) [369], notamment pour le traitement de la fibrose cutanée dans les formes diffuses précoces et rapidement progressives. Cette indication cutanée s'appuie sur des essais randomisés ayant démontré une amélioration significative du score de Rodnan modifié. À titre d'exemple, l'étude de Van den Hoogen et al. [302] a objectivé une amélioration de 30 % de l'atteinte cutanée pour une dose de MTX de 15 mg/semaine. De même, Pope et al. [303] ont mis en évidence un effet favorable sur le score cutané, avec une diminution de -4,3 points dans le groupe Méthotrexate contre une augmentation de +1,8 dans le groupe placebo.

Toutefois, bien que la pratique clinique privilégie souvent le MMF en présence de complications viscérales (notamment pulmonaires), le Méthotrexate demeure un traitement de fond de référence absolu pour les formes cutanées pures et conserve une place de choix en cas d'atteinte polyarticulaire à composante inflammatoire.

- ❖ **Le Cyclophosphamide** : Traitement d'attaque (en cures intraveineuses) réservé aux formes cutanées très sévères et rapidement progressives [308].
- ❖ **Les biothérapies de recours** : En cas d'échec des immunosuppresseurs classiques, **le Rituximab** (niveau EULAR 1A) ou **le Tocilizumab** sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire [369].

5. Traitement de l'atteinte articulaire et musculo-squelettique

- ❖ Traitements symptomatiques : Antalgiques, AINS. Et corticothérapie à une faible dose (≤ 15 mg/jour d'équivalent prednisone) pour écarter le risque de crise rénale sclérodermique [370].
- ❖ Traitement de fond : Le **Méthotrexate** est l'immunosuppresseur validé par l'EULAR pour les arthrites périphériques réfractaires [369].
- ❖ Biothérapies de recours : En cas d'échec du Méthotrexate, ou particulièrement en présence d'un syndrome de chevauchement avec une polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation de l'**Abatacept** ou du **Tocilizumab** peut être discutée en centre expert [370,369].
- ❖ Traitement du Calcinose sous-cutanée : À ce jour, aucun traitement de fond ne permet de dissoudre efficacement les concrétions calciques caractéristiques de la calcinose sous-cutanée. Sa prise en charge médicale demeure donc strictement symptomatique. Dans ce contexte, la **colchicine** occupe une place de choix pour juguler les poussées inflammatoires aiguës péri-calciques. Outre cette action anti-inflammatoire ciblée, la colchicine a également suscité un intérêt historique pour ses propriétés anti-fibrosantes potentielles. Sur le plan physiopathologique, elle pourrait inhiber l'accumulation tissulaire en bloquant la conversion du procollagène en collagène [312], ou en stimulant directement la production de collagénase [313].

Bien que son profil de tolérance soit acceptable et que sa toxicité ne soit pas un facteur limitant majeur, les études cliniques évaluant cette molécule dans la sclérodémie restent peu nombreuses [314]. Néanmoins, les travaux historiques d'Alarcon-Segovia et al. [315], reposant sur un essai à court terme (colchicine versus placebo) et son suivi à long terme, ont suggéré une amélioration clinique significative sur les plans cutané, articulaire et pulmonaire. Ces données ont notamment souligné que l'efficacité était supérieure chez les patients ayant une évolution de la maladie inférieure à 5 ans et recevant une posologie de 10 mg par semaine [316].

Enfin, en cas d'échec du traitement médical et face à des complications sévères de la calcinose (ulcérations, surinfections, gêne fonctionnelle majeure), **l'excision chirurgicale** reste une option de dernier recours. Il est formellement recommandé que ces interventions soient réalisées par une équipe chirurgicale spécialisée, en raison du risque majeur de retard cicatriciel inhérent à la microangiopathie et au terrain sclérodermique [371, 372].

Kinésithérapie

6. Traitement de l'atteinte rénale (Crise rénale sclérodermique)

- ❖ **Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) :** le traitement de première intention de la CRS, une indication formellement validée par les recommandations internationales de l'EULAR [20]. Bien qu'il n'existe pas d'essais cliniques randomisés dans cette urgence vitale (pour des raisons éthiques évidentes), leur prescription fait l'objet d'un consensus d'experts absolu au regard de leur efficacité pronostique majeure.

Historiquement, depuis un premier rapport publié en 1979 documentant un effet bénéfique salvateur chez deux patients [336], de nombreuses études prospectives non contrôlées ont confirmé le rôle transformateur des IEC dans l'histoire naturelle de la CRS. Une analyse prospective portant sur 108 patients a ainsi démontré que l'utilisation des IEC (principalement le Captopril et l'Enalapril) améliorait de façon spectaculaire le pronostic vital : les taux de survie atteignaient 76 % à 1 an et 66 % à 5 ans, contre respectivement 15 % et 10 % chez les patients non traités par IEC. Fait important, ce bénéfice pronostique restait statistiquement significatif après ajustement sur l'âge et la pression artérielle [338]. Ces données ont été corroborées par une seconde étude prospective (145 patients traités par IEC), rapportant d'excellents taux de survie de 90 % à 5 ans et de 85 % à 8 ans [219]. Au-delà de la survie globale, ces travaux ont souligné que le traitement par IEC a permis de faire chuter drastiquement le besoin de recours à la dialyse permanente [219, 337].

Sur le plan de la pratique clinique, particulièrement lors de la phase aiguë de la CRS, l'utilisation du Captopril est systématiquement privilégiée. Ce choix stratégique repose sur sa courte demi-vie pharmacologique, une caractéristique cinétique indispensable puisqu'elle

permet une titration rapide, progressive et sécurisée des posologies, jusqu'à l'obtention d'une normalisation de la pression artérielle [369].

Les Inhibiteurs Calciques (ex : Nifédipine). Ajoutés en cas d'échec des IEC à dose maximale, ils offrent l'avantage supplémentaire de soulager le phénomène de Raynaud associé [373].

La corticothérapie à forte dose (≥ 15 mg/jour) doit être formellement proscrite, car elle constitue le principal facteur déclenchant de la CRS [369].

7. Traitement de l'atteinte digestive

- **Atteinte œsophagienne : Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)** constituent le traitement de référence pour le RGO. Une prescription à pleine dose, voire à double dose, est souvent nécessaire pour prévenir les œsophagites peptiques et les sténoses. Les prokinétiques (ex : dompéridone) sont associés en cas de dysmotilité clinique [369, 374].
- **Pullulation microbienne de l'intestin grêle (SIBO)** : Responsable de diarrhée et de malabsorption, elle est traitée par **une antibiothérapie séquentielle rotative** (ex : rifaximine, ciprofloxacine ou métronidazole) afin d'éviter l'émergence de résistances bactériennes [374, 375].
- **Ectasies Vasculaires Antrales (GAVE)** : Cause majeure d'anémie ferriprive occulte, leur traitement de référence est **l'électrocoagulation endoscopique** au plasma d'argon. [369, 375].
- **Troubles de la motilité intestinale** : La prise en charge repose sur des mesures diététiques (fractionnement des repas) et, dans les formes sévères de pseudo-obstruction intestinale chronique (**POIC**), sur l'utilisation de la nutrition parentérale [374].

8. La place de la corticothérapie dans la sclérodermie systémique

Dans la littérature médicale, la place de la corticothérapie par voie systémique au cours de la sclérodermie systémique (ScS) demeure complexe et fait l'objet d'un encadrement très strict. De manière unanime, les recommandations internationales actuelles, notamment celles

de l'EULAR [359], ne retiennent pas les corticoïdes dans l'arsenal thérapeutique de fond de la ScS. Cette absence de recommandation s'explique par leur inefficacité démontrée sur l'évolution du processus fibrosant, qu'il soit cutané ou pulmonaire, mais surtout par leur toxicité redoutable dans cette pathologie. En effet, l'étude fondatrice de Steen et Medsger [388] a formellement établi que l'utilisation de corticoïdes, en particulier à une dose supérieure ou égale à 15 mg/jour d'équivalent prednisone, constitue le principal facteur de risque iatrogène de déclenchement d'une Crise Rénale Sclérodermique (CRS), une complication engageant le pronostic vital.

Néanmoins, la littérature et les avis d'experts, synthétisés notamment par la vaste revue de Iudici et al. [389], admettent des indications ciblées à la corticothérapie systémique. Celles-ci visent exclusivement la composante inflammatoire et dysimmunitaire de la maladie ou les pathologies associées. Ces indications de nécessité incluent en premier lieu **les syndromes de chevauchement** (Overlap syndromes). L'association authentifiée d'une ScS avec une autre connectivite, telle qu'un lupus érythémateux systémique ou une polyarthrite rhumatoïde, justifie le recours aux corticoïdes pour contrôler l'activité de la maladie associée. Par ailleurs, la présence de **myopathies inflammatoires**, objectivées par une élévation significative des enzymes musculaires avec déficit moteur, requiert également l'introduction de corticoïdes.

D'autres situations d'aiguillages inflammatoires justifient cette prescription, notamment **les atteintes des séreuses** comme la péricardite symptomatique aiguë ou les épanchements pleuraux sévères, pour passer le cap aigu. Sur **le plan musculo-squelettique**, en cas de synovites invalidantes réfractaires aux traitements de première ligne (AINS, antipaludéens de synthèse, Méthotrexate), une corticothérapie à faible dose peut être proposée comme traitement d'appoint [390]. Enfin, concernant **l'alvéolite inflammatoire de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID)**, bien que les immunosuppresseurs demeurent le traitement de référence, certains experts préconisent l'adjonction transitoire de faibles doses de corticoïdes en traitement d'attente pour juguler l'inflammation aiguë précoce.

Quelle que soit l'indication retenue, la littérature s'accorde sur un principe fondamental : la prescription doit obéir à la recherche stricte de la dose minimale efficace. La posologie

doit idéalement être maintenue à un seuil inférieur ou égal à 15 mg/jour, sous couvert d'une autosurveillance tensionnelle rigoureuse et d'un contrôle régulier de la fonction rénale pour dépister la moindre amorce de complication [388, 389].

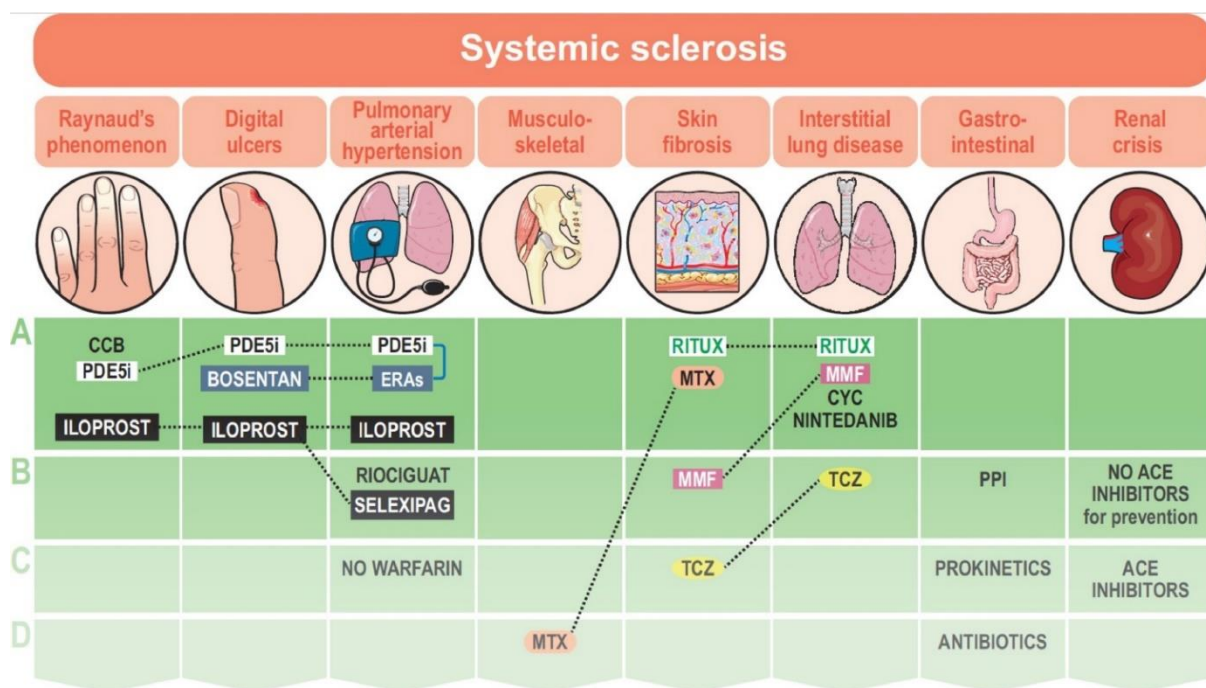


Figure 39 : Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique de la sclérodémie systémique selon les recommandations de l'EULAR. [20]

9. Evolution et pronostic

L'histoire naturelle de la sclérodémie systémique (ScS) est caractérisée par la survenue de poussées spontanées et souvent imprévisibles. Celles-ci sont à l'origine de complications susceptibles d'engager à la fois le pronostic vital et le pronostic fonctionnel des malades.

Au sein de la littérature médicale, de nombreux auteurs se sont focalisés sur le pronostic vital, et plus particulièrement sur la question de la survie. Pour ce faire, diverses cohortes multicentriques ont évalué l'évolution de la pathologie sous l'angle de la mortalité, rapportant toutefois des conclusions parfois contradictoires [202].

Ces divergences s'expliquent principalement par un manque d'harmonisation méthodologique et par l'hétérogénéité des critères d'inclusion choisis par les équipes de

recherche. Néanmoins, le paramètre comparatif le plus fréquemment retenu reste le taux de survie à 10 ans.

Ainsi, historiquement, l'équipe de Medsger et al. [339] a observé une augmentation de la survie à 10 ans de 54 % à 66 % (entre 1972 et 2002), corroborée par Ferri et al. [340] qui rapportaient un passage de 60,6 % à 76,8 % avant et après 1985. Ces progrès historiques sont aujourd'hui confirmés par des données très récentes. En effet, une vaste cohorte multicentrique française [341] rapporte un taux de survie global à 10 ans se maintenant solidement autour de 71,7 %, démontrant les bénéfices constants du dépistage précoce des complications organiques et de l'amélioration continue des thérapies.

Parallèlement, des approches alternatives ont été développées pour estimer le risque de mortalité associé à la ScS. Plusieurs équipes ont élaboré des scores prédictifs, à l'instar des travaux d'Elhai et al. [232] qui ont conçu un outil prédictif de la mortalité à 3 ans en s'appuyant sur la grande base de données EUSTAR. Une autre méthode, basée sur l'indice standardisé de mortalité (SMR), est très utilisée pour comparer la survie des malades à celle de la population générale. À ce sujet, une méta-analyse mondiale récente [342] a synthétisé les données actuelles et confirme que la mortalité globale de la ScS reste 2,74 fois supérieure à celle de la population générale (SMR = 2,74), soulignant que malgré les progrès, la maladie conserve l'une des surmortalités les plus élevées parmi les connectivites.

Afin d'affiner l'estimation de la survie, Certains auteurs [343, 344] 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.

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 [342].

Les données massives issues des grands registres internationaux (notamment la cohorte européenne EUSTAR) montrent que le profil de mortalité a radicalement évolué [345]. Les décès sont imputés directement à la ScS dans 25 à 35 % des cas, dont la répartition actuelle est la suivante :

- Plus de 60 % liés aux atteintes cardiopulmonaires (fibrose interstitielle, HTAP et atteintes cardiaques primaires).
- à 25 % liés à un cancer (néoplasies).
- 6 à 14 % liés à une complication digestive.
- à 5 % liés à une atteinte rénale (baisse spectaculaire confirmant l'efficacité des IEC).

En définitive, le pronostic de la maladie reste intimement lié au degré d'extension vers les organes vitaux profonds, lui-même proportionnel à la sévérité et à l'évolutivité des lésions cutanées. Dans la mesure où ces complications viscérales émergent généralement durant les trois premières années d'évolution, particulièrement chez les patients atteints d'une forme diffuse, il est primordial d'instaurer une surveillance clinique rapprochée dès l'annonce du diagnostic [346, 347].



DISCUSSION DES RESULTATS



I. Données épidémiologiques

1. Sexe :

Dans notre série, les femmes représentaient la majorité des cas étudiés avec 93.3% contre 6.7% pour les hommes. Le sex-ratio F/H était de 14/1, se rapprochant de la série de Mayes, et al. [91], Rosa, et al. [90], Joulal, et al. [102] et Mchennec [103].

Cette prédominance féminine a été rapportée dans toutes les publications avec des ratios variant considérablement selon la géographie, allant de 4/1 en France à 17/1 en Argentine (Tableau XXIV).

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

Publication	Pays / Région	Sex-ratio (F:H)
Rosa JE et al. (2011) [90]	Argentine	17 / 1
Mayes et al. (2003)[91]	USA	15 / 1
Petre et al. (2021)[92]	Roumanie	10,25 / 1
De Angelis et al. (2021)[93]	Italie	8,2 / 1
Erzer JN et al. (2020)[94]	Afrique Subsaharienne	5,4 / 1
Royle JG et al. (2018)[95]	Royaume-Uni	5,2 / 1
Kuwana et al. (2022)[96]	Japon	4,7 / 1
Orphanet (2025)[97]	France	4 / 1
Yacoub Y et al. (2012)[98]	Tunisie	8 / 1
Cherif Y et al. (2014)[99]	Tunisie	8,6 / 1
Ibn Yacoub et al. (2012)[100]	Maroc (Rabat)	10,1 / 1
Bouissar W et al. (2015)[101]	Maroc (Casablanca)	7,8 / 1
Joulal H et al. (2018)[102]	Maroc (Marrakech)	12 / 1
Mchennec M (2023)[103]	Maroc (Marrakech)	11 / 1
Notre étude	Maroc (Marrakech)	14 / 1

Cette prédominance peut s'expliquer par l'intrication de plusieurs hypothèses physiopathologiques. D'une part, l'hypothèse hormonale suggère que l'imprégnation oestrogénique module la réponse immune en stimulant la maturation des cellules B et la production d'anticorps via des récepteurs ubiquitaires, tout en exerçant des effets profibrotiques [104]. D'autre part, l'hypothèse du microchimérisme fœtal avance que la persistance de cellules fœtales chez la mère déclenche une réaction auto-immune "Graft-

versus-Host like"(105]. Enfin, l'hypothèse génétique liée au chromosome X (inactivation asymétrique) vient renforcer cette susceptibilité féminine [106].

2. Age :

La ScS peut se manifester à tout âge, y compris pendant l'enfance [107,108]. Cependant, le pic d'incidence survient généralement vers la 5ème décennie [95]. Les femmes ont tendance à développer la ScS à un âge plus précoce que les hommes, d'autant plus si elles sont de race noire ou asiatique [109, 110].

Dans notre série, la moyenne d'âge au diagnostic était de 49,2 ans (avec des extrêmes allant de 24 à 73 ans). La majorité de nos patients se situaient dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans, ce qui concorde parfaitement avec les données internationales.

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

Publication	Pays	Âge Moyen (ans)
Kuwana et al. (2022)[111]	Japon	58
Hoffmann-Vold et al. (2017)[112]	Europe (EUSTAR)	56
Royle et al. (2018)[95]	Royaume-Uni	55
Mayes et al. (2003)[91]	USA	46
Joulal H. et al. (2018)[102]	Maroc (Marrakech)	46
Mchennec M. (2023)[103]	Maroc (Marrakech)	45
Cherif Y et al. (2014)[99]	Tunisie	43,7
Erzer et al. (2020)[94]	Afrique Subsaharienne	37,8
Notre série	Maroc (Marrakech)	49,2

II. Formes cliniques (Diffuse et limitée)

Notre série révèle une nette prédominance de la forme cutanée limitée (63,3 %) sur la forme diffuse (36,7%).

Ce profil épidémiologique inscrit notre étude dans la lignée des données occidentales et maghrébines récentes. En effet, nos résultats sont superposables à ceux observés en Amérique du Nord (USA, Canada) [91.116], et en Europe [115], où la forme limitée est majoritaire (64 % à 78 %), avec un pic notable en France (Le Guern, 77,9 %) [113]. Au niveau

national, nous rejoignons les conclusions de Bouissar et Mchenec [101 .103], confirmant que le phénotype prédominant au Maroc est désormais similaire aux standards internationaux.

Cette répartition contraste singulièrement avec les données d'Afrique Subsaharienne [94] et d'Asie du Sud-Est (Thaïlande) [120], où la forme diffuse reste majoritaire (> 50–70 %). (Tableau XXVI).

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

Publication	Pays / Région	Forme Limitée (%)	Forme Diffuse (%)
Le Guern et al. (2004)[37]	France	77,9	22,1
Patterson et al. (2015)[38]	Australie	76,0	24,0
Bouissar et al. (2015)[101]	Maroc (Casablanca)	70,4	29,6
Sobanski et al. (2019)[115]	Europe (EUSTAR)	67,7	32,3
Mchenec M. (2023)[103]	Maroc (Marrakech)	67,0	33,0
Mayes et al. (2003)[91]	USA	66,2	34,9
Al-Dhaher et al. (2010)[116]	Canada	63,7	36,3
Wang et al. (2013) [117]	Chine	62,2	37,8
Hamaguchi et al. (2008)[118]	Japon	55,2	44,8
Ikheik et Amal (2011)[119]	Maroc	55,0	45,0
Wangkaew et al. (2020)[120]	Thaïlande	47,8	52,2
Joulal H. et al. (2018)[102]	Maroc (Marrakech)	38,6	61,4
Erzer et al. (2020)[94]	Afrique Subsaharienne	28,0	72,0
Notre série	Maroc (Marrakech)	63,3	36,7

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces variations :

- La susceptibilité génétique et une variation inter-ethnique
- Les facteurs environnementaux
- Un biais de recrutement hospitalier surestimant les formes les plus sévères.

III. Manifestations cliniques et paracliniques

1. Phénomène de Raynaud et atteinte microvasculaire :

Dans notre série, le **phénomène de Raynaud** a été retrouvé chez 93,3 % de nos patients. Cette fréquence élevée s'aligne parfaitement sur les données des grandes cohortes internationales (EUSTAR, cohortes nord-américaines) [91, 130], ainsi que sur les séries maghrébines récentes, où sa prévalence oscille classiquement entre 92 et 98 % [101, 102].

Sur le plan de l'exploration microvasculaire, la **capillaroscopie péri-unguéeale** n'a objectivé des anomalies évocatrices que chez 8 de nos patients. Ce faible taux de documentation contraste nettement avec les données princeps de la littérature. En effet, l'étude fondatrice de Cutolo et al. [376] a largement démontré que le profil capillaroscopique sclérodermique, associant mégacapillaires, microhémorragies et raréfaction capillaire, est présent chez plus de 90 % des patients, constituant un biomarqueur précoce et quasi constant de la microangiopathie. Ces constatations sont corroborées par les données à grande échelle issues du registre européen EUSTAR [187], où ces altérations microvasculaires sont objectivées chez la très grande majorité des patients inclus, justifiant d'ailleurs leur poids majeur dans les critères de classification ACR/EULAR de 2013. Dans notre série, ce faible taux de réalisation s'explique par le fait que nos patients se présentaient souvent à un stade où le tableau clinico-viscéral était déjà univoque. Le diagnostic formel étant d'emblée retenu sur la base des autres critères majeurs de l'ACR/EULAR de 2013, la confirmation d'une microangiopathie par capillaroscopie ne s'avérait plus indispensable à la prise en charge initiale.

2. Manifestations cutané-muqueuses :

2.1 Sclérose cutanée

Dans notre série, la sclérose cutanée, manifestation cardinale de la maladie, était présente chez 100 % de nos patients. Ce résultat est unanime et parfaitement superposable aux données de l'ensemble de la littérature internationale, notamment les grands registres comme EUSTAR, ainsi que les séries maghrébines. Ce taux maximal s'explique de manière univoque : l'épaississement cutané, en particulier lorsqu'il s'étend en amont des articulations métacarpo-

phalangiennes, constitue le critère clinique majeur dans la classification diagnostique ACR/EULAR de 2013. Sa présence est donc quasi systématique dans les cohortes. (Tableau XXVII).

2.2 Ulcères digitaux et cicatrice pulpaire

Dans notre série, les ulcères digitaux ou leurs séquelles (cicatrices pulpaire) étaient présents dans 33,3 % des cas. Ce résultat est comparable à celui observé au niveau régional par Mchennec (CHU Marrakech, 2023), qui a rapporté une fréquence de 38,1 % [103]. Toutefois, il reste inférieur aux données de l'étude marocaine de Mounir et al. (Casablanca, 2020) avec 47,6 % [146], ainsi qu'aux séries internationales de Morrisroe et al. (Australie, 2019) avec 48,6 % [147] et de Higuera-Ortiz et al. (Mexique, 2021) avec 46,5 % [148]. Cette prévalence moindre s'expliquerait par le caractère rétrospectif de notre étude, exposant à une sous-estimation des ulcères anciens et cicatrisés par défaut de documentation. Par ailleurs, la prescription systématique et précoce d'IC devant un PR sévère pourrait jouer un rôle protecteur limitant l'évolution vers l'ischémie digitale critique et la formation d'ulcères au sein de notre cohorte.

2.3 Calcinose sous-cutanée :

Dans notre série, les calcifications sous-cutanées ont été mises en évidence chez 9 patients, soit 30 % des cas. Ce résultat est nettement supérieur à celui de l'étude marocaine récente de Mounir et al., qui rapporte une fréquence de 12,9 % [146]. Cependant, il rejoint parfaitement les données de la littérature internationale, se rapprochant notamment de l'étude de Higuera-Ortiz et al. (28 %) [148]. Cette prévalence plus marquée dans notre contexte pourrait s'expliquer par deux facteurs principaux. D'une part, la forte proportion de formes cutanées limitées (63,3 %) au sein de notre cohorte, phénotype où la Calcinose constitue une manifestation classique du syndrome CREST. D'autre part, le caractère tardif de la prise en charge dans certains cas pourrait favoriser l'accumulation de dépôts calciques péri-articulaires, la Calcinose étant souvent corrélée à une durée d'évolution prolongée de la maladie. (Tableau XXVII).

2.4 Les téléangiectasies :

Dans notre série, les téléangiectasies concernent 17 patients (56,7 %). Ce résultat occupe une position intermédiaire au sein de la littérature, ce qui s'explique par deux mécanismes distincts. D'une part, cette prévalence est supérieure aux données asiatiques (Chine : 43,5 %) [158], reflétant la prédominance des formes cutanées limitées dans notre contexte, phénotype où ces dilatations vasculaires sont plus fréquentes et caractéristiques. D'autre part, ce taux reste inférieur aux séries occidentales, comme celle de Morrisroe et al. en Australie (87 %) [147] (Tableau XXVII). Cet écart notable est principalement imputable au phototype foncé d'une large partie de nos patients, rendant le dépistage clinique de ces fines lésions vasculaires plus délicat que sur une peau caucasienne

2.5 Syndrome sec :

Dans notre série, un syndrome sec clinique a été rapporté chez 8 patients (26,7 %). Ce résultat est parfaitement superposable à la série marocaine récente de Mounir et al. (25,8 %) [146], bien qu'il soit supérieur aux données de la cohorte française d'Avouac et al. (14 %) [166] (Tableau XXVII). Sur le plan physiopathologique, cette atteinte fréquente s'explique par la fibrose primitive du stroma des glandes exocrines directement induite par le processus sclérodermique, altérant leur sécrétion indépendamment de tout authentique syndrome de chevauchement auto-immun.

Les différentes manifestations cutanées seront résumées dans le tableau XXVII.

Tableau XXVII : les manifestations cutanées au cours de la sclérodémie systémique

Atteintes cutanées	Notre série (%)	Publications (%)
Sclérose cutanée	100	100(103) ,96.8(146) ,97(147),92,6(158)
Ulcères digitaux / ulcérations	33.3	38.1(103) ,46.5(148),47.6(146),48.6(147)
Calcinose sous-cutanée	30	12.9(146),23(147),27(154),28(148)
Téléangiectasies	56.7	43.5(158), 66.2(148) , 87%(147)
Syndrome sec	26.8	25.8(146) ,14(166)

3. Manifestations digestives

L'atteinte digestive globale a été objectivée chez 73,3 % de nos patients. Ce résultat s'inscrit dans la fourchette classique de la littérature internationale, qui rapporte des fréquences variant généralement de 50 à 90 %.

Sur le plan symptomatique, le **reflux gastro-œsophagien (RGO)** constitue la manifestation prédominante dans notre série (60 %). Bien que ce taux confirme la place centrale de l'atteinte œsophagienne, il reste inférieur aux données de la Haute Autorité de Santé (HAS) [85], qui estime la prévalence de cette atteinte entre 75 et 90 %, ainsi qu'aux fréquences élevées rapportées dans la grande cohorte australienne de Morrisroe et al. [147]. Cette disparité n'est pas isolée, d'autres travaux marocains récents, tels que l'étude d'Ouazahrou et al. (50 %) [284] ou la série de Joulal au CHU de Marrakech (63 %) [282], font état de prévalences similaires ou encore plus basses. Cette relative sous-évaluation de la plainte fonctionnelle dans notre contexte national s'explique très probablement par le recours précoce et extrêmement fréquent à l'automédication par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Cette pratique courante a tendance à masquer les symptômes cliniques initiaux de reflux avant même la consultation spécialisée, faussant ainsi l'interrogatoire lors du recueil des données.

La dysphagie (43,3 %) et **les troubles du transit** (30 %) occupent également une place significative, rejoignant les moyennes observées par Higuera-Ortiz et al. [148]. Concernant plus spécifiquement l'atteinte basse, l'analyse sémiologique révèle que la présentation clinique prédominante est **l'alternance diarrhée-constipation**. Ce profil symptomatique illustre parfaitement la chronologie physiopathologique de l'atteinte intestinale sclérodermique : l'infiltration fibreuse pariétale génère d'abord une hypomotilité sévère responsable d'une constipation de fond, dont la stase favorise secondairement une pullulation microbienne chronique (SIBO) conduisant à des épisodes diarrhéiques intercalés. Bien que cette atteinte intestinale expose théoriquement au risque de malabsorption, la faible prévalence de **la perte de poids** documentée dans notre série (3,3 %) se trouve en net décalage avec les données

classiques. Ce biais s'explique par le caractère rétrospectif de notre recueil, le poids et l'IMC n'étant pas systématiquement tracés dans les dossiers médicaux lors du suivi de routine.

Sur le plan endoscopique, l'exploration de notre série a objectivé **une œsophagite** chez **60 %** des patients. Cette forte prévalence est en parfaite adéquation avec la littérature nationale, rejoignant étroitement les résultats rapportés par Mounir et al. [146] (63,4 %) et Ikheik [119] (58,8 %). En revanche, elle apparaît supérieure aux fréquences documentées par les cohortes internationales, notamment celles de Chowdhary et al. [171] (46,0 %) ou Park et al. [173] (32,8 %).

La gastrite a été objectivée dans 25 % des cas. Ce résultat est remarquablement superposable à celui de la série casablancaise de Mounir et al. [146] (24,2 %), bien qu'il soit moins fréquent que le taux de 41,8 % rapporté par Cui et al. [158] au sein de la cohorte chinoise.

Fait remarquable, aucune complication sévère (œsophage de Barrett, sténose peptique ou GAVE) n'a été recensée (0 %). Ce profil lésionnel particulièrement clément confirme le rôle gastro-protecteur décisif de la prescription systématique et précoce d'IPP au sein de notre formation, prévenant ainsi l'évolution du reflux vers des dommages muqueux irréversibles.

L'ensemble des manifestations cliniques et endoscopiques de notre série est récapitulé dans le Tableau XXVIII

Tableau XXVIII : les atteintes digestives au cours de la sclérodermie systémique

Manifestations	Notre étude (%)	Publications (%)
Manifestations Cliniques		
Reflux gastro-œsophagien (RGO)	60,0	63(282) ; 50 (284) ; 75-90 (85) ; 88,0 (147) ; 54,0 (148)
Dysphagie	43,3	58,0 (146) ; 45,0 (147) ; 46,9 (158)
Alternance diarrhée-constipation	30,0	30,6 (146) ; 26,0 (148)
Nausées / Vomissements	13,3	19,4 (146)
Dénutrition / Perte de poids	3,3	36,3 (173) ; 13,0 (147)
Résultats de la FOGD (n=20)		
Œsophagite (tous stades)	60%	63,4 (146) ; 58,8 (119) ; 46,0 (171) ; 37,5 (88) ; 32,8 (173)
Gastrite / Pangastrite	25%	24,2 (146) ; 41,8 (158)
Estomac Pastèque (GAVE)	0,0	5,7 (174) ; 22,3 (175)
Complications		
Œsophage de Barrett / Sténose	0,0	12,8 (147) ; 12,7 (166)

4. Manifestations respiratoire :

Dans notre étude, l'atteinte respiratoire globale représente 90 % des cas, un taux particulièrement élevé qui concorde avec les données de la littérature maghrébine et les grandes séries hospitalières.

Sur le plan symptomatique, le tableau clinique est largement dominé par **la dyspnée**, retrouvée dans 80 % des cas. Ce taux se situe dans la frange supérieure de la littérature : s'il concorde de façon remarquable avec les 82,0 % rapportés par l'étude marocaine de Ouda [184], il dépasse nettement les fréquences internationales habituelles qui oscillent plutôt entre 58 et 65 %, comme l'illustrent les travaux de Mchennec [103] ou la série tunisienne de Ghrissi et al. [185].

Cette tendance à la hausse se confirme à l'examen clinique : **la toux** (56,7 %) et **les râles crépitants** (50 %) sont observés à des fréquences quasiment superposables à la référence [184] (respectivement 56,0 % et 48,0 %), mais demeurent globalement supérieures à la majorité des cohortes de comparaison [99, 185, 186]. Cette forte prévalence des signes clinico-physiques dans notre série s'explique très probablement par un retard diagnostique inhérent à notre contexte d'exercice. En effet, les patients consultent souvent à un stade déjà avancé de la maladie, révélant une atteinte pleuro-pulmonaire évoluée et très bruyante sur le plan symptomatique, par opposition aux cohortes internationales qui bénéficient d'un dépistage systématique et précoce en stade infraclinique.

Concernant l'imagerie, laTDM thoracique a objectivé une **pneumopathie interstitielle diffuse (PID)** chez une très large majorité de nos patients (82,1 %). Ce taux s'avère nettement supérieur à ceux rapportés par d'autres séries marocaines et maghrébines, telles que l'étude de Ouda [184] (67 %) ou de Ghrissi et al. [185] (53,4 %). Et rejoint les fréquences élevées de certaines cohortes internationales comme celle de Clement et al. [186] (88,0 %).

L'analyse détaillée des lésions scanographiques révèle que près de la moitié des patients présentent déjà **une fibrose pulmonaire** constituée (46,4 %). Cette proportion de lésions structurelles sévères dépasse largement les données de Cherif et al. [99] et Lamrani et al. [183]

(20 à 26 %), ainsi que les taux d'autres séries maghrébines [103, 185] (22 à 35 %), tout en rejoignant parfaitement les observations de Ouda [184] (45,0 %).

Ce constat traduit un recours tardif à l'imagerie : nos patients sont diagnostiqués d'emblée au stade de fibrose irréversible, manquant ainsi la fenêtre de dépistage précoce de l'alvéolite inflammatoire.

Le retentissement fonctionnel de ces lésions interstitielles est majeur dans notre série, puisqu'un **syndrome restrictif** a été objectivé chez près des trois quarts de nos patients (74,1 %). Cette proportion est particulièrement élevée : elle surpasse nettement la majorité des séries maghrébines et internationales de comparaison, dont les taux oscillent généralement entre 33,8 % et 60,0 % [99, 103, 184, 186]. Nos résultats s'alignent toutefois sur ceux de Lamrani et al. [183], qui rapportent des proportions quasi identiques (76,0 %).

Ce déclin fonctionnel traduit directement les lésions anatomiques observées au scanner. La rigidité pulmonaire induite par la forte proportion de fibrose (46,4 %) ampute la capacité vitale, une concordance anatomo-fonctionnelle qui explique logiquement la sévérité de la dyspnée initiale.

Sur le plan hémodynamique, le dépistage échocardiographique a mis en évidence une **HTAP** chez 28,6 % de nos patients. À l'instar de nos données respiratoires, cette prévalence se situe dans la frange très haute de la littérature. Si elle s'aligne parfaitement avec les résultats de l'étude locale d'Ikhelek [119] (30,0 %) et se rapproche de la série de Ouda [184] (22,7 %), elle s'avère nettement supérieure aux fréquences classiquement rapportées dans les grandes cohortes, qui varient le plus souvent entre 10 et 21 % [189–192].

Cette forte proportion d'HTAP n'est guère surprenante au vu du profil sévère de notre cohorte. En effet, dans le contexte d'une fibrose pulmonaire aussi étendue, il est très probable qu'une part significative de ces hypertensions pulmonaires soit secondaire à l'hypoxie chronique et à la destruction du lit capillaire induites par la pneumopathie interstitielle (HTAP du groupe 3). L'association du déficit restrictif sévère et de cette HTAP agit de manière synergique, expliquant l'essoufflement majeur de nos patients lors de leur prise en charge.

Tableau XXIX : Les atteintes respiratoires au cours de la SCS

Atteintes respiratoires	Notre étude (%)	Publications (%)
Manifestations cliniques		
Dyspnée	80%	64,0% (103) ; 63,0% (183) ; 82,0% (184) ; 27,3% (99) ; 65,5% (185) ; 58,0% (186)
Toux sèche	56,7%	56,0% (184) ; 18,2% (99) ; 48,0% (185) ; 42,0% (186)
Râles crépitants	50%	48,0% (184) ; 5,2% (99) ; 39,0% (185) ; 38,0% (186)
TDM thoracique		
PID (Scanner)	82,1%	64,0% (103) ; 72,0% (183) ; 67,0% (184) ; 70,0% (99) ; 53,4% (185) ; 88,0% (186)
Fibrose	46,4%	35,0% (103) ; 26,0% (183) ; 45,0% (184) ; 20,0% (99) ; 22,0% (185) ; 13,0% (186)
EFR		
Syndrome restrictif	74,1%	55,0% (103) ; 76,0% (183) ; 60,0% (184) ; 33,8% (99) ; 41,0% (185) ; 52,0% (186)
Échocardiographie		
HTAP	26,7%	30% (119) ; 22,7% (184) ; 18.8% (188) ; 21.1% (187) ; 14%(189) ; 16.4%(190) ; 15 – 19 %(191) ; 10 – 12 %(192)

5. Manifestations cardiaques

Dans notre série, les anomalies échocardiographiques globales (hors HTAP isolée) ont concerné 33,3 % des patients, témoignant de la fréquence de l'atteinte cardiaque au cours de la ScS.

Sur le plan clinique, **un tableau d'insuffisance cardiaque** a été objectivé chez 10 % de nos patients. Cette prévalence s'inscrit dans la moyenne de la littérature, se situant entre les proportions rapportées par Cherif et al. [99] (4 %) et les taux observés dans la vaste cohorte brésilienne de Sampaio-Barros et al. [218] (11,7 %) ou la série de Steen et al. [219] (15 %).

Cette prévalence s'explique par le profil évolué de la maladie dans notre contexte, où l'origine de l'atteinte cardiaque est souvent multifactorielle. Elle s'intègre le plus souvent comme une complication secondaire des autres atteintes systémiques de la maladie, en particulier l'HTAP et la fibrose pulmonaire sévère (cœur pulmonaire chronique), ou résulte d'une hypertension artérielle d'origine rénale.

L'électrocardiogramme a révélé 27,3 % de **troubles de la conduction**, un taux conforme aux données de la littérature (25 à 32,5 % [207, 215, 216]) justifié par l'infiltration fibreuse progressive du tissu de conduction. En revanche, l'absence de **troubles du rythme** (0 %, contre jusqu'à 12,5 % dans l'étude de Tenório et al. [216]) est très probablement liée aux limites de l'ECG de repos face au caractère souvent paroxystique de ces arythmies, dont le dépistage formel exigerait un enregistrement Holter des 24 heures.

Sur le plan morphologique et fonctionnel, l'échocardiographie a mis en évidence une atteinte myocardique primitive (**diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche et cardiomyopathies**) chez 7,1 % de nos patients. Ce résultat est tout à fait cohérent avec la littérature, où l'altération de la fonction ventriculaire gauche est classiquement rapportée dans des proportions oscillant entre 5 % et 10 %, comme l'illustrent la vaste cohorte européenne EUSTAR rapportée par Meier et al. [187] (5,4 %) ainsi que les travaux de Meune et al. [213] (7 %). Notre taux s'avère toutefois inférieur aux 23 % retrouvés dans la série de Hurabielle et al. [214].

Qu'elle se présente sous un profil dilaté ou hypertrophique, cette dysfonction ventriculaire traduit le même processus physiopathologique. Elle résulte d'une ischémie chronique induite par des anomalies de la microcirculation coronaire « phénomène de Raynaud myocardique », aboutissant progressivement à l'installation d'une fibrose myocardique irréversible.

L'ensemble des résultats concernant l'atteinte cardiaque est détaillé dans le tableau XXX.

Tableau XXX : atteintes cardiaques retrouvés au cours de la sclérodémie systémique

	Notre série (%)	Littérature (%) [Réf]
Manifestations cliniques		
Tableau d'insuffisance cardiaque	10	4(99) ; 11,7 (218) ; 15 (219)
ECG		
Troubles de conduction	27.3	25(207) ; 17(201) ; 27.7(215) ; 32,5(216)
Troubles du rythme	0	10(217) ; 12,5 (216)
Échocardiographie		
Cardiomyopathie (Diminution de la FEVG)	7,1	5,4(187) ; 7(213) ; 23(214)

6. Manifestations musculo-squelettiques :

6.1 Atteintes musculaires :

L'analyse de l'atteinte musculaire au sein de notre série révèle une dichotomie intéressante, souvent rapportée au cours de la ScS, entre la fréquence de l'expression clinique fonctionnelle et la rareté des atteintes myopathiques organiques objectivées (Tableau XXXI).

Sur le plan clinique, **les myalgies** constituent une plainte très fréquente, rapportée par près de la moitié de nos patients (46,7 %). Ce taux s'inscrit parfaitement dans la large fourchette de la littérature, qui varie de 20 à 86 % selon la revue de Lóránd et al. [225]. Il s'avère néanmoins supérieur aux 21,4 % retrouvés par l'étude locale d'Ikhelek [119]. Cette forte prévalence symptomatique s'explique par le caractère souvent intriqué et multifactoriel de la douleur chez ces patients. En effet, ces myalgies peuvent parfois traduire une authentique souffrance musculaire, mais elles sont aussi très fréquemment liées à la répercussion des arthralgies avoisinantes, à la raideur induite par la sclérose cutanée, ou simplement à un déconditionnement physique global lié au handicap de la maladie.

En revanche, l'atteinte myopathique organique reste rare. L'élévation des **CPK** observée chez 6,7 % de nos patients s'aligne parfaitement sur l'étude locale d'Ikhelek [119] (7,1 %) et la cohorte européenne EUSTAR [187] (8,7 %), même si la littérature spécialisée décrit des taux plus fluctuants [246]. L'association de l'hyper-CPKémie et d'un tracé EMG myogène confirme

une authentique myopathie inflammatoire, s'intégrant chez ces deux patients dans le cadre d'un syndrome de chevauchement (sclérodermatomyosite).

Tableau XXXI : Manifestations musculaires au cours de la sclérodémie systémique

Type de manifestation	Notre série (%)	Séries (%)
Myalgies	46,7	21,4 [119] ;20-86[225]
Élévation des CPK	6.7(2/5)	7.1[119] ; 8.7 [187], 6-100[246] ;

7. Les atteintes ostéo-articulaire

Dans notre série, l'atteinte ostéo-articulaire s'est avérée quasi constante, dominée par les **arthralgies et/ou arthrites** qui ont concerné 90 % de nos patients. Cette forte prévalence concorde parfaitement avec la littérature, qui rapporte des fréquences allant de 38 à 97 % selon l'étude récente de Smolewska et al. [231], et s'aligne sur les séries d'Avouac et Allanore [229] (81 %) ainsi que de Girod et al. [230] (70 %).

Ces arthralgies touchaient exclusivement le squelette périphérique. L'absence totale d'atteinte axiale dans notre cohorte corrobore les données classiques : au cours de la sclérodémie, une symptomatologie axiale doit faire rechercher d'emblée une connectivité associée dans le cadre d'un syndrome de chevauchement. Par ailleurs, bien qu'une **raideur articulaire** (66,7 %) ait été notée dans notre série (taux proche des 53,7 % rapportés par Elhai et al. [232]), les complications mécaniques plus sévères, telles que les **rétractions digitales**, sont restées peu fréquentes (13,3 %).

Sur le plan structural, les explorations ont mis en évidence des lésions typiques de la maladie. **L'acro-ostéolyse** a été objectivée chez 25,0 % des patients explorés (4/16), un taux qui s'inscrit parfaitement dans la fourchette de la littérature (20 à 40 % rapportés par Koutaissoff et al. [234]) et reste très proche de celui rapporté par Avouac et Allanore [229] (22 %). **Les calcifications sous-cutanées** ont, quant à elles, été documentées dans 56,3 % des cas (9/16), un résultat qui rejoint la limite supérieure des grandes séries (allant jusqu'à 54 % selon Valenzuela et al. [236]) et concorde avec nos observations cliniques.

Cependant, l'anomalie radiologique prédominante reste la **déminéralisation osseuse**, objectivée chez plus de la moitié des patients explorés (62,5 %, soit 10/16). Ce chiffre témoigne d'une atteinte fréquente mais s'intègre logiquement dans les données de la littérature, qui admettent une grande variabilité allant de 23 % chez Avouac et Allanore [229] jusqu'à 85,7 % dans l'étude d'Omaïr et al. [233]. Par ailleurs, cette prévalence importante dans notre série laisse fortement supposer l'existence de facteurs associés, notamment l'ostéoporose (vu la moyenne d'âge de nos patients) ou un déficit en vitamine D, qui est très fréquent dans notre contexte endémique. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour valider ces hypothèses et faire la part des choses entre la perte osseuse directement liée à la sclérodémie et celle imputable aux carences associées.

Tableau XXXII : les atteintes ostéo-articulaires au cours de la sclérodémie systémique

Type de manifestation	Notre série (%)	Publications (%)
MANIFESTATIONS CLINIQUES		
Arthralgies / arthrites	90	81 [229] ; 70 [230] ; 38-97 [231] ; 66 [187]
Raideur articulaire	66,7	31 [187] ; 46 [231] ; 53,7 [232]
Rétractions digitales	13,3	27 [229] ; 16 [187] ; 22,2 [232]
MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES		
Déminéralisation (Baisse de la DMO)	62,5 (10/16)	23 [229] ; 33 à 85,7 [233]
Acro-ostéolyse	25,0(4/16)	22 [229] ; 20-40 [234] ; 64,1 [235]
Calcifications sous-cutanées	56,3(9/16)	23 [229] ; 19-54 [236] ; 36,4 [233]

8. Atteinte rénale :

Dans notre série, la prévalence de la **crise rénale sclérodermique (CRS)** s'établit à 3,3 %. Ce chiffre s'inscrit parfaitement dans les données récentes de la littérature, qui estiment la fréquence de cette complication majeure et redoutable entre 2,3 % et 5,0 % [243, 244, 245]. Cette incidence relativement faible contraste avec certaines séries plus anciennes, ou incluant des profils de patients à plus haut risque, qui rapportaient historiquement des taux atteignant 10 % [247].

Par ailleurs, la discordance observée dans notre cohorte entre la fréquence des signes cliniques d'appel (hypertension artérielle et œdèmes notés dans 16,7 % des cas) et le taux d'atteinte rénale organique confirmée au bilan (10 %) souligne l'importance d'une exploration biologique systématique.

En dehors de la crise rénale, **une insuffisance rénale chronique (IRC)** isolée a été notée chez 6,7 % de nos patients, un taux conforme aux cohortes extra-européennes (4 à 10 %). Bien que des méta-analyses comme celle d'Iliopoulos et al. [377] rapportent jusqu'à 19 % d'altération du débit de filtration glomérulaire, notre résultat souligne que l'atteinte rénale dans la sclérodémie est souvent multifactorielle, favorisée par l'âge, une hypertension artérielle préexistante ou des traitements néphrotoxiques.

9. Autres atteintes :

9.1 Les atteintes neuropsychiatriques :

Dans notre série, les atteintes neuropsychiatriques ont été moins fréquentes, rapportées chez 4 patients (soit 13,3 % des cas), par rapport à la méta-analyse d'Amaral et al. [248] et aux récents travaux d'Ivanova et al. [251] qui rapportent une fréquence atteignant 40 % (Tableau XXXIII).

L'analyse détaillée des sous-groupes permet de justifier cette disparité. Sur le plan psychiatrique, la fréquence de **la dépression** (6,7 %) contraste fortement avec les taux des grandes séries (pouvant atteindre 73,15 % selon Amaral et al. [248]). Cet écart majeur s'explique très probablement par une sous-évaluation en pratique courante, l'attention clinique se trouvant naturellement focalisée en priorité sur la prise en charge des atteintes viscérales sévères.

Sur le plan neurologique, la rareté des **atteintes périphériques** (3,3 %), une prévalence là encore inférieure aux 14,25 % rapportés par Amaral et al. [248] ou aux 40,3 % de la série d'Ivanova et al. [251], s'explique très probablement par l'absence d'un dépistage électromyographique systématique, limitant le diagnostic aux seules formes symptomatiques. De plus, l'expression clinique de ces neuropathies a pu être interprétée à tort comme une exacerbation du phénomène de Raynaud. Enfin, concernant **le système nerveux central**, la

rareté des atteintes dans notre série (3,3 %) s'aligne cette fois-ci parfaitement sur la littérature classique (< 5 % [254]), confirmant que le cerveau n'est qu'exceptionnellement touché de manière primitive au cours de la sclérodémie.

Tableau XXXIII : les atteintes neurologiques au cours de la sclérodémie systémique

Manifestation clinique	Notre série (%)	Publications (%)
Troubles psychiatriques (Trouble dépressif majeur)	6,7	35,6 [253], 17-65 [252], 73,15 [248]
Crises comitiales	0	13,56 [248]
Neuropathie périphérique sensitivo-motrice	3,3	40,3 [251], 14,25 [248]
Atteinte du système nerveux central (Signes pyramidaux)	3,3	5-15 [248], < 5 [254]

10. Les atteintes thyroïdiennes :

Dans notre série, l'atteinte thyroïdienne a été mise en évidence chez 3 patients, soit 10 %. Bien qu'un bilan thyroïdien ait été réalisé chez la grande majorité de notre cohorte, ce résultat s'avère nettement inférieur aux données de la littérature, qui font état de prévalences variant entre 30 et 50 % [257, 258]. Cette discordance reflète le profil immunologique de notre série, probablement caractérisée par une moindre fréquence des syndromes de chevauchement associés. Par ailleurs, l'effectif restreint de notre cohorte majeure naturellement l'impact des variations statistiques.

11. Les atteintes biologiques :

Dans notre série, une **anémie** globale a été retrouvée dans 53,3 % des cas, dont 30 % d'anémie hypochrome microcytaire. Ces résultats rejoignent les données récentes de la littérature, où la prévalence de l'anémie varie entre 25 % et 60 % [263, 264].

Le syndrome inflammatoire était prédominant dans notre série. La **VS** s'est révélée anormale dans 76,5 % des cas, rejoignant les données récentes de la littérature, comme l'étude de Li et al., qui rapporte une fréquence d'élévation de la VS de 74,9 % [266]. D'autre part, l'élévation de la **CRP** a été rapportée chez 66,7 % de nos patients, contrastant avec les séries récentes de Mitev et al. Et d'autres grandes cohortes, où la fréquence d'élévation de la CRP

varie généralement entre 23 % et 41,5 % [267, 268]. Ce taux particulièrement élevé de CRP s'explique très probablement par la prévalence quasi constante de l'atteinte ostéo-articulaire (90 %) dans notre série, potentiellement majorée par des surinfections intercurrentes.

IV. Profil immunologique

Dans notre série, la recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte s'est révélée positive chez 62,1 % des patients testés.

Comme l'illustre le Tableau XXXIV, le taux de positivité des **AAN** varie de façon importante dans la littérature selon la région géographique et l'origine ethnique. Si cette prévalence dépasse très souvent les 90 à 95 % dans les grandes cohortes nord-américaines (Kuchinad et al. [285]) et européennes (Didier et al. [286]), ainsi que dans les séries asiatiques récentes (91,2 % en Chine selon Wu et al. [287] et 93,5 % au Japon selon Kondo et al. [288]), notre résultat apparaît plus faible. Cependant, il s'intègre parfaitement dans le profil immunologique rapporté en Afrique du Nord. En effet, nos résultats se rapprochent sensiblement des grandes séries issues de notre propre contexte hospitalo-universitaire à Marrakech, qui rapportent des taux avoisinant 68 % (Admou et al. [283], Joulal et al. [282]). Cette concordance confirme l'existence de particularités immunogénétiques propres à notre population.

Dans la littérature, la prévalence des anticorps anti-Scl70 est extrêmement variable, reflétant l'hétérogénéité génétique des populations étudiées ainsi que les sensibilités des techniques de laboratoire. Une revue exhaustive réalisée par Vulsteke et al. (2025) [281] souligne d'ailleurs que ces anticorps peuvent être détectés dans une fourchette allant de 10 % à plus de 71 % des cas, atteignant parfois des taux quasi systématiques selon les méthodes utilisées (Tableau XXXV).

C'est précisément dans ce contexte de grande variabilité que l'analyse immunologique de notre série prend tout son sens, avec une positivité retrouvée chez 53,3 % de nos patients. Cette prévalence notable met en exergue une particularité épidémiologique forte, qui contraste significativement avec les données issues des larges cohortes occidentales, telles

que celles de Kuchinad et al. aux États-Unis [285] (12 %) et de Didier et al. en France [286] (~ 15 %).

À l'échelle nationale, nos résultats se situent dans la frange supérieure des données publiées. Bien qu'ils se rapprochent des 45,5 % observés par Joulal et al. [282], la littérature marocaine témoigne d'une certaine hétérogénéité, comme l'illustrent les taux plus modérés rapportés par Ouazahrou et al. [284] (30,4 %) et Admou et al. [283] (15,3 %). Cette variabilité inter-centres découle vraisemblablement de biais de recrutement inhérents aux structures hospitalières, les services de médecine interne et de pneumologie concentrant préférentiellement les patients présentant des complications viscérales (notamment pulmonaires), indépendamment de l'étendue de leur atteinte cutanée. Ce phénomène est d'ailleurs corroboré par l'étude française de Binan et al. [289], qui rapporte un taux élevé de 40,8 % au sein d'un effectif hautement sélectionné.

Sur le plan phénotypique, cette forte proportion d'anti-Scl70 illustre la complexité de la maladie. Les données récentes démontrent en effet que cet auto-anticorps n'est plus l'apanage exclusif des formes cutanées diffuses. Il constitue avant tout un marqueur pronostique de sévérité, permettant de repérer les patients à haut risque d'atteinte viscérale, notamment pulmonaire interstitielle. Cette identification précoce justifie alors pleinement une stratégie de dépistage systématique et de surveillance rapprochée.

S'agissant des **anticorps anti-centromères (ACA)**, notre série révèle une positivité chez 33,3 % des patients (soit 10 cas). Bien que ce taux apparaisse singulièrement élevé par rapport aux données classiques de la littérature marocaine (estimées à 5,3 % par Admou et al. [283], 11,2 % par Joulal et al. [282], et à moins de 5 % par Ouazahrou et al. [284]), il trouve une double justification, à la fois statistique et clinique : Sur le plan statistique, la taille de notre échantillon (n=30) majore inévitablement l'impact de quelques cas positifs sur le pourcentage global. Par ailleurs, sur le plan clinique, cette prévalence est en parfaite adéquation avec le profil phénotypique de notre cohorte, largement dominée par les formes cutanées limitées. Ainsi, bien qu'il se démarque des moyennes nationales habituelles, ce taux s'aligne de manière

cohérente avec les grandes cohortes occidentales (américaines [285] ou françaises [286]), où la fréquence des ACA oscille classiquement entre 30 % et 40 %.

La détection d'autres auto-anticorps (anti-SSA/SSB, anti-RNP, anti-DNA natifs et facteur rhumatoïde) et leur implication dans les syndromes de chevauchement seront détaillées dans le chapitre dédié.

Tableau XXXIX : Fréquence comparée des anticorps antinucléaires selon les pays

Auteur, année	Pays – nombre de cas	Taux des AAN
Amérique du Nord		
Kuchinad et al., 2024 (285)	USA – 2 981	95,0%
Vulsteke et al., 2025(281)	International (Revue) – Multiples	90 à 95%
Europe		
Didier et al., 2024(286)	France – 1 605	94,5%
Orlandi et al., 2023(269)	Italie / Revue Europe	> 90%
Asie		
Wu et al., 2021(287)	Chine – 564	91,2%
Kondo et al., 2022(288)	Japon – 430	93,5%
Afrique (Maghreb)		
Cherif et al., 2014 (99)	Tunisie – 77	79,0%
Ouazahrrou et al., 2023(284)	Maroc – 46	~ 76,0%
Admou et al., 2007(283)	Maroc (Marrakech) – 220	68,0%
Joulal et al., 2015(282)	Maroc (Marrakech) – 65	68,0%
Notre série	Maroc (Marrakech) – 30	62,1%

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

Auteur, année	Pays – nombre de cas	Anti Scl-70 (%)	Anti centromère (%)
Didier et al (286)	France – 1 605	~ 15%	~ 42%
Binan et al (289)	France – 75	40,8%	8,7%
Kuchinad et al (285)	USA – 2 981	12%	33%
Joulal et al (282)	Maroc – 65	45,5%	11,2%
Admou et al (283)	Maroc – 220	15,3%	5,3%
Ouazahrrou et al (284)	Maroc – 46	30,4%	< 5%
Notre Série	Maroc – 30	53.3%	33.3%

V. Sclérodémie–Syndrome de chevauchement :

Dans notre étude, le syndrome de chevauchement a été retrouvé chez 12 de nos patients, ce qui représente 40 % de notre série. Ce résultat se rapproche des taux élevés rapportés par des séries récentes, telles que l'étude de Liao et al. en 2024 [294] et les données de certaines cohortes asiatiques [295]. La fréquence de ce syndrome varie en effet de façon importante dans la littérature actuelle, oscillant généralement entre 11 % et 40 % selon les critères de classification retenus (comme revu récemment par Gama et al. en 2025 [296]). La fréquence de ces associations peut être expliquée en partie par une exposition à des facteurs environnementaux sélectifs avec une prédisposition génétique commune, responsables du développement de certaines maladies auto-immunes et non d'autres. D'autres études à large échelle s'avèrent nécessaires pour tester et confirmer cette hypothèse.

Les connectivites les plus fréquemment associées dans notre série étaient le syndrome de Gougerot–Sjögren (SGS) et le lupus érythémateux systémique (LES), rejoignant les données nationales de Bouissar et al. (2015) [101] et les séries marocaines plus récentes de Ouazahrou et al. (2023) [284], où ces connectivites figurent parmi les principales associations rapportées dans le cadre des syndromes de chevauchement. Le SGS était présent dans 50 % des cas de chevauchement (soit 6 patients sur 12), se rapprochant de la série de Gama et al. (2025) [296] et de celle de Liao et al. (2024) [294].

La fréquence du LES observée dans notre série (25 % des cas de chevauchement) se situe dans la limite supérieure des données classiques de la littérature (0 à 26 %) [297, 298]. Cette prédominance du LES pourrait s'expliquer par une fréquence accrue de cette connectivite dans notre contexte épidémiologique local par rapport aux cohortes occidentales. Cette variabilité géographique et ethnique a d'ailleurs été également mise en évidence par les travaux récents de Zhu et al. (2024) [299] et Gama et al. (2025) [296].

VI. Les modalités thérapeutiques

À la lumière des recommandations internationales actuelles privilégiant un traitement individualisé, notre arsenal thérapeutique sera discuté de manière analytique selon les différentes atteintes :

1. Traitement de l'atteinte vasculaire (Phénomène de Raynaud et Ulcères digitaux)

Dans notre série, les **inhibiteurs calciques** ont constitué le traitement de première ligne, prescrits chez la grande majorité de nos patients, soit 80 % (24 cas). Ce taux élevé de prescription est légèrement supérieur, mais globalement concordant, avec les données de la littérature internationale qui rapportent une utilisation de 76,7 % selon Ross et al. [321] et 71,6 % selon Blagojevic et al. [322]. À l'échelle nationale, d'autres séries affichent des taux plus modérés, variant de 52 % pour Artaguine et al. [190] à 61 % pour Lamzef et al. [189], ou encore 53,8 % pour Ait Bassidi et al. [305]. Le taux de 10 % rapporté par Terfani et al. [323] reste quant à lui marginal par rapport à nos pratiques actuelles.

En traitement d'appoint, le **Naftidrofuryl (Praxilène)** a été utilisé chez 20 % de nos patients (6 cas). Ce résultat se rapproche fortement de celui rapporté par Ait Bassidi et al. [305] avec 23,1 %, et s'avère supérieur aux 5 % retrouvés dans la série de Dubos [328].

Face aux troubles trophiques sévères, le recours à l'**Illoprost** en intraveineuse (**Ilomédine**) a été nécessaire chez 13,3 % de nos patients (4 cas). Ce chiffre s'intègre parfaitement dans la moyenne des données étudiées, encadré par les 15 % issus du grand registre européen EUSTAR (Meier et al.) [187] d'une part, et les taux plus bas de 7,7 % pour Ait Bassidi et al. [305] et 6 % pour Lamzef et al. [189] d'autre part.

Concernant les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, le **Sildénafil** n'a été introduit que chez 3,3 % de nos patients. Ce recours reste faible comparativement aux taux de 9 % rapportés par Lacoste [334] et 11 % par Dubos [328]. Ce faible pourcentage dans notre contexte ne remet pas en cause l'indication de la molécule, mais s'explique très probablement par son coût élevé et les contraintes d'accessibilité pour nos patients.

Enfin, les **anti-agrégants plaquettaires (Aspirine)** n'ont été associés que chez 3,3 % de nos patients. Cette prescription très ciblée contraste avec l'utilisation beaucoup plus large rapportée par Ait Bassidi et al. [305] et Dubos [328] (respectivement 23 % et 39 %). Cet écart s'explique par notre choix de réserver l'Aspirine strictement aux complications ischémiques sévères ou aux patients présentant des comorbidités cardiovasculaires, évitant ainsi une prescription préventive systématique.

2. Traitement de l'atteinte cutanée

Concernant le traitement spécifique de la sclérose cutanée, le **Mycophénolate Mofétil (MMF)** a été introduit chez 10 % de nos patients. L'utilisation de cet immunosuppresseur pour cibler la fibrose dermatologique, indépendamment d'une éventuelle atteinte pulmonaire, s'inscrit dans l'évolution des recommandations internationales, notamment suite aux résultats probants de l'essai Scleroderma Lung Study II (SLS II) qui a démontré un bénéfice significatif sur l'amélioration du score de Rodnan modifié [308]. À l'échelle internationale, la place du MMF est naturellement plus large : il est prescrit chez près de 20 % des patients de la cohorte européenne ESOS pour freiner l'épaississement cutané précoce [378], et initié en première intention chez plus de 31 % des patients nord-américains dans le but spécifique de réduire ce score cutané [379]. Bien que notre taux de 10 % reste inférieur à ces standards occidentaux, l'introduction du MMF dans notre série témoigne d'une actualisation de nos pratiques face à la fibrose cutanée sévère, son usage systématique restant probablement freiné par son coût.

Par ailleurs, la **Colchicine** a été prescrite chez 13,3 % de nos patients dans le cadre strict de l'atteinte cutanée. Dans notre pratique, cette prescription cible principalement la prise en charge des poussées inflammatoires liées à la calcinose sous-cutanée, ou tente d'enrayer la phase œdémateuse précoce de la maladie. Bien que l'efficacité anti-fibrosante pure de la colchicine ne soit pas formellement démontrée par de larges essais cliniques internationaux récents, son utilisation empirique reste solidement ancrée dans les habitudes de prescription au Maroc. Comme souligné précédemment, la littérature nationale rapporte une utilisation globale très large de cette molécule (atteignant 93,0 % dans l'étude de Cherif et al. [99]), mais

sans isoler systématiquement la proportion exacte allouée à la seule atteinte dermatologique, ce qui souligne l'intérêt de notre analyse détaillée.

3. Traitement de l'atteinte articulaire

La prise en charge de l'atteinte articulaire au cours de la scs nécessite une approche thérapeutique graduelle et adaptée, allant des traitements de fond immunomodulateurs à la gestion stricte des poussées inflammatoires symptomatiques.

Le Méthotrexate, prescrit comme traitement de fond spécifique des manifestations polyarticulaires à composante inflammatoire, a été introduit chez 13,3 % de nos patients. Ce résultat est parfaitement superposable aux 13 % rapportés par le registre EUSTAR (Meier et al.) [187], et reste très proche des 19,3 % retrouvés dans la cohorte de Jamali et al. [304]. À l'inverse, d'autres équipes rapportent une prescription beaucoup plus large de cet immunosuppresseur, atteignant 38,5 % dans la série nationale d'Ait Bassidi et al. [305] et jusqu'à 53,0 % dans l'étude de Panopoulos et al. [306]. Notre taux de 13,3 %, bien qu'inférieur à ces dernières séries, s'explique par une stratégie de prescription ciblée et sélective au sein de notre formation, réservant préférentiellement ce traitement aux formes compliquées de véritables arthrites cliniquement ou échographiquement avérées.

La colchicine a également occupé une place thérapeutique de premier plan pour cette indication rhumatologique, prescrite chez 43,3 % de nos patients. À titre comparatif, l'utilisation globale de la colchicine dans les autres séries nationales et maghrébines est rapportée à hauteur de 43,0 % par lamzef et al. [189], 64,0 % par artaguine et al. [190], et atteint 93,0 % chez cherif et al. [99]. Bien que ces cohortes ne détaillent pas systématiquement la proportion exacte allouée au seul versant articulaire, nos résultats confirment le large ancrage de cette molécule dans nos pratiques locales, justifié par sa bonne tolérance, son accessibilité et son efficacité reconnue sur les poussées inflammatoires.

Enfin, concernant l'utilisation de **la corticothérapie** dans le cadre de l'atteinte musculo-articulaire, notre attitude s'est voulue très ciblée. Elle a été prescrite chez 8 patients de notre série (soit 26,7 %). Conformément aux recommandations limitant l'usage des corticoïdes de première intention, cette prescription n'a été justifiée que de façon marginale pour l'atteinte

articulaire sclérodermique pure (seulement 2 cas, pour des arthrites sévères et réfractaires). Pour la grande majorité de ce sous-groupe (6 cas), la symptomatologie s'intégrait dans le cadre d'un authentique syndrome de chevauchement (lupus érythémateux systémique, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde), des entités hautement inflammatoires rendant ce traitement incontournable. Si l'on cumule cette indication musculo-articulaire (26,7 %) à l'indication pulmonaire (qui a concerné 20,0 % de nos patients et dont les spécificités seront détaillées dans la section dédiée à l'atteinte respiratoire), notre série affiche un taux de prescription globale de corticothérapie de 46,7 % (14 patients). Ce volume se situe dans une moyenne tout à fait conforme aux données de la littérature : il est très proche des 42,0 % de la cohorte brésilienne de Gama et al. [296] et des 52,0 % de Lamzef et al. [189]. Notre pratique, témoignant d'une gestion prudente face au risque rénal, s'aligne sur la tendance des registres européens (34,0 % pour EUSTAR [317]) ou de cohortes maghrébines similaires (39,0 % pour Cherif et al. [99]). Surtout, elle s'éloigne nettement des prescriptions massives et potentiellement délétères rapportées par d'anciennes séries, telles que celle de Tian et al. [301] avec 85,1 %. Il est primordial de souligner que, pour l'ensemble de nos patients, une règle d'or sécuritaire a été rigoureusement respectée : le maintien d'une posologie strictement inférieure ou égale à 15 mg/jour, seul garant pour prévenir la redoutable crise rénale sclérodermique.

4. Traitement de la Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)

La PID engage le pronostic vital et justifie le recours à un traitement immunosuppresseur lourd. Dans notre série, le **Cyclophosphamide** (Endoxan) a été prescrit chez 30,0 % de nos patients. Ce taux intermédiaire s'avère supérieur à ceux de la cohorte parisienne de Binan et al. [289] (9,3 %) ou du registre européen EUSTAR [187] (15,0 %), et se rapproche des 26,0 % de Panopoulos et al. [306]. À l'inverse, il reste nettement inférieur aux prescriptions massives observées dans la série tunisienne de Benasr et al. [311] (42,0 %) ou marocaine d'Ait Bassidi et al. [305] (53,8 %). Notre résultat illustre la place encore importante de cet agent historique en traitement d'induction des PID sévères, bien qu'il soit aujourd'hui concurrencé par des alternatives offrant une meilleure tolérance.

C'est précisément dans cette évolution des pratiques que s'inscrit la prescription du **Mycophénolate Mofétil (MMF)**, introduit chez 26,6 % de nos patients pour la prise en charge de la PID. À l'échelle internationale, l'utilisation de ce traitement connaît une croissance exponentielle : il concernait 48,4 % des patients de la cohorte mondiale SENSICIS [380], 57,4 % du registre européen EUSTAR [381], et est désormais privilégié en première intention par 83,0 % des spécialistes français [382]. Toutefois, cette dynamique se heurte souvent aux réalités socio-économiques de notre contexte d'exercice régional. À titre comparatif, le MMF n'était prescrit que chez 11,0 % des patients d'une cohorte algérienne [383]. Plus localement, il demeurait absent des prescriptions de première ligne dans une récente série historique (2011 – 2021) menée au CHU Mohammed VI, où le cyclophosphamide dominait largement (57,0 %) [384]. Notre taux de 26,6 % illustre ainsi une nette modernisation de nos protocoles au sein de notre structure vers les standards internationaux. Cette avancée thérapeutique marque une transition réussie, bien qu'elle demeure freinée en pratique quotidienne par le coût élevé de la molécule.

L'Azathioprine (Imurel) a été prescrite chez 20,0 % de nos patients un taux supérieur aux 11,0 % rapportés par Panopoulos et al. [306]. Dans notre pratique, cette molécule n'est pas privilégiée en traitement d'attaque de la fibrose pulmonaire, mais trouve sa place essentiellement comme traitement d'entretien prenant le relais après une cure d'induction par Cyclophosphamide, ou comme alternative de seconde ligne lorsque le MMF est mal toléré ou financièrement inaccessible.

En complément de cet arsenal immunosuppresseur, la prise en charge de l'atteinte respiratoire a également inclus la prescription d'une **corticothérapie orale** à faible dose chez 6 de nos patients (soit 20,0 %). Comme évoqué précédemment lors de l'analyse globale de nos prescriptions, cette utilisation spécifique ne vise pas à traiter la composante fibrosante irréversible de la maladie, mais s'inscrit dans une stratégie stricte d'association. Pratiquée par plusieurs équipes expertes, cette approche sert de traitement d'attente ("bridging therapy") pour juguler l'alvéolite inflammatoire initiale, le temps que le traitement de fond (tel que le Cyclophosphamide ou le Mycophénolate Mofétil) atteigne son efficacité maximale. Cette

attitude clinique reste toutefois très encadrée : conformément aux recommandations internationales et à l'instar de nos prescriptions pour l'atteinte musculo-articulaire, la posologie a toujours été drastiquement maintenue à de très faibles doses (≤ 15 mg/jour) afin d'éviter toute toxicité rénale.

5. Traitement de l'HTAP

HTAP est une complication redoutable dont la prise en charge a été marquée par l'arrivée des thérapies ciblées. Dans notre série, le recours aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (**Sildénafil**) pour indication spécifique d'HTAP a concerné **20,0 %** de nos patients. Notre taux de prescription, bien que marquant une réelle volonté de prise en charge spécifique, reste inférieur aux données rapportées dans les grands registres internationaux. En effet, dans le registre américain REVEAL (Chung et al., 2010), l'utilisation de cette classe thérapeutique (principalement le Sildénafil) atteignait 48,5 % chez les patients présentant une HTAP associée à la sclérodermie [385]. De même, dans le registre français de l'HTAP (Weatherald et al., 2018), la prescription des inhibiteurs de la PDE-5 s'élevait à 46,0 % en traitement de première intention [386].

Cette disparité se s'explique principalement par le coût onéreux de ces thérapies ciblées et l'absence de couverture médicale généralisée pour certains de nos patients.

Concernant le **Macitentan**, l'utilisation de cette molécule chez 16,6 % de nos patients marque une évolution notable dans la prise en charge de l'HTAP. Pour situer notre pratique, la comparaison avec les données régionales est révélatrice : notre taux d'utilisation est remarquablement supérieur à celui rapporté par Mchennec (2023) au CHU Mohammed VI de Marrakech (1,8 %) [103]. Par ailleurs, dans les séries marocaines plus anciennes telles que celle de Lamzef et al. (2012), la prescription de cette molécule était logiquement nulle (0 %) [189], le Macitentan n'ayant été introduit dans l'arsenal thérapeutique mondial qu'à partir de 2013.

Sur le plan international, la stricte comparaison de notre taux d'utilisation se heurte à une limite bibliographique. En effet, les grands registres mondiaux rapportent majoritairement l'utilisation globale de la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), sans toujours en isoler les molécules. Néanmoins, il est intéressant de noter que dans le registre

français de l'HTAP (Weatherald et al., 2018), l'utilisation des ARE s'élève à 46,0 % chez les patients sclérodermiques en début de prise en charge [386].

Au final, l'introduction de cette thérapie ciblée de nouvelle génération dans 16,6 % des cas de notre cohorte témoigne d'un accès thérapeutique privilégié et actualisé, confirmant l'alignement progressif de nos pratiques locales sur ces standards de soins internationaux.

6. Traitement de l'atteinte digestif

Dans notre série, la prise en charge du reflux gastro-œsophagien (RGO) a reposé sur la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez 73,3 % des patients. Ce résultat s'inscrit parfaitement dans les données de la littérature, où les taux d'utilisation des IPP varient de 54,0 % dans la cohorte tunisienne de Cherif et al. [99] à 65,0 % dans l'analyse du registre européen EUSTAR menée par Meier et al. [187]. Ces chiffres peuvent même atteindre 73,0 % à 87,5 % dans des séries très ciblées, comme le rapporte la cohorte britannique d'Afonso et al. [335]. Notre taux élevé (73,3 %) témoigne donc d'un dépistage clinique rigoureux et d'une prise en charge optimale de l'atteinte digestive au sein de notre structure, le RGO demeurant l'une des manifestations les plus fréquentes et invalidantes de la ScS.

7. Traitement de la crise rénale sclérodermique

Concernant la CRS, complication rare mais engageant le pronostic vital, le recours aux **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** a concerné 6,7 % de nos patients. Ce taux apparaît inférieur à ceux rapportés dans d'autres séries, qui décrivent des fréquences de prescription allant de 13,0 % dans la cohorte marocaine de Lamzef et al. [189] à 18,1 % dans l'analyse européenne EUSTAR publiée par Bütikofer et al. [338], voire jusqu'à 61,0 % dans la série de l'Hôpital Saint-Louis de Paris rapportée par Binan et al. [289]. Cette différence s'explique simplement par la rareté de l'atteinte rénale sévère dans notre cohorte (seulement 2 cas), ce qui limite le taux global de prescription.

L'ensemble des modalités thérapeutiques prescrites dans notre série, ainsi que leur confrontation avec les données de la littérature, sont récapitulés dans le tableau XXXVI.

Tableau XXXVI : Les traitement administrés selon les séries.

Traitement utilisé	Notre série (%)	Les séries
Corticothérapie	Pulmonaire (en association) : 20% Musculoarticulaire/Chevauchement : 26,7 %	85,1 % [301] ; 52,0 % [189] ; 42,0 % [296] ; 39,0 % [99] ; 34,0 % [317]
Cyclophosphamide	30	9,3 % [289] ; 15,0 % [187] ; 26,0 % [306] ; 42,0 % [311] ; 53,8 % [305]
Azathioprine	20	11,0 % [306]
Méthotrexate	13.3	13,0 % [187] ; 19,3 % [304] ; 38,5 % [305] ; 53,0 % [306]
Colchicine	Cutanée : 13,3 % Articulaire : 43,3 %	43,0 % [189] ; 64,0 % [190] ; 93,0 % [99]
Mycophénolate Mofétil (MMF)	PID : 26,6 % Cutanée : 10,0 %	20% [2] ; 31% [3] : 48,4 % [380] ; 57,4 % [381] ;
Inhibiteurs calciques	80	10 % [323] ; 52 % [190] ; 61 % [189] ; 53,8 % [305] ; 76,7 % [321] ; 71,6 % [322]
Iloprost (Ilomédine)	13.3	6 % [189] ; 7,7 % [305] ; 15 % [187]
Naftidrofuryl (Praxilène) per os	20%	5 % [328] ; 23,1 % [305]
Anti-agrégants plaquettaires (AAP)	3.3	23 % [305] ; 39 % [328]
Sildénafil	HTAP : 20,0 % ; Atteinte vasculaire : 3,3 %	9 % [334] ; 11 % [328] ; 48,5 % [385] ; 46,0 % [386]
le Macitentan	16.6	1.8% [103] ; 0% [189] ; 46,0 % [386]
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	73,3%	54 % [99] ; 65 % [187] ; 73 % à 87,5 % [335]
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	6,7%	13 % [189] ; 18,1 % [338] ; 61 % [289]

VII. Evolution et pronostic

L'évolution de la sclérodémie systémique (ScS) est classiquement émaillée de phases de rémission et d'exacerbation, conditionnées par le type d'atteinte viscérale et la précocité du traitement. Dans notre étude, l'évaluation initiale a montré une évolution globalement satisfaisante (53,3 % d'amélioration franche et 33,3 % partielle).

À long terme, le taux d'évolution favorable s'est stabilisé à 66,7 %. Ce résultat s'intègre parfaitement dans la tendance des cohortes nationales récentes (Mchennec [103] et Lamzef [189]). S'il semble inférieur à certaines séries plus anciennes (Ikhlek [119] ou Artachine [190]), cet écart s'explique logiquement par l'évolution de nos **stratégies** diagnostiques : le dépistage systématique actuel des atteintes viscérales infracliniques (PID, HTAP) met en évidence des formes plus sévères, naturellement plus difficiles à équilibrer.

Cependant, malgré un traitement bien conduit, le profil évolutif a été rattrapé par l'histoire naturelle de la maladie, avec un taux de rechute de 30 % (9 patients), un chiffre concordant de manière frappante avec les autres données marocaines [189, 305]. Sur le plan clinique, ces exacerbations se sont traduites par une majoration cutanée, un déclin respiratoire ou une aggravation digestive. En effet, ces données soulignent le caractère irréversible et auto-entretenu du processus fibrosant, ce qui justifie une réévaluation thérapeutique continue, même chez les patients répondeurs.

Enfin, sur le plan pronostique, notre série s'est distinguée par un excellent pronostic vital, avec un taux de mortalité nul (0 %), rejoignant plusieurs constats nationaux [119, 190, 305] et s'avérant légèrement inférieur à d'autres [103, 189]. En définitive, ce résultat très encourageant témoigne de la qualité du suivi instauré et souligne l'évolution globale favorable de notre cohorte marocaine.

Tableau XXXVII : L'évolution des patients selon les séries

Les séries	Ville - Année	Nombre de cas	Évolution favorable	Rechutes	Décès
Ikhlek R. et Amal S. [119]	Marrakech - 2011	28	85%	11%	0%
Artaguine et al. [190]	Marrakech - 2016	73	71%	–	0%
Lamzef et al. [189]	Rabat - 2016	65	63%	27,7%	6%
Ait Bassidi A. et al. [305].	Fès - 2020	13	53,8%	30,8%	0%
Mchennec M [103]	Marrakech - 2023	109	68%	13%	4%
Notre Série	Marrakech - 2026	30	66,7%	30%	0%

VIII. RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail de recherche, et face aux réalités cliniques et évolutives observées au sein de notre cohorte à l'Hôpital Militaire, plusieurs axes de recommandations pratiques nous paraissent essentiels pour optimiser la prise en charge de la sclérodémie systémique :

Le dépistage systématique des atteintes infracliniques : C'est la véritable pierre angulaire de la prise en charge. La sclérodémie se caractérisant par des complications viscérales (notamment pulmonaires et cardiaques) longtemps asymptomatiques, l'instauration d'un bilan d'imagerie et de lignes fonctionnelles respiratoires dès le diagnostic est indispensable.

La sensibilisation en première ligne (Médecine Générale) : Il est crucial d'alerter les cliniciens devant tout phénomène de Raynaud d'apparition tardive ou présentant des caractères atypiques. Une orientation précoce vers le spécialiste permet d'éviter les retards diagnostiques préjudiciables.

L'application rigoureuse des critères ACR/EULAR 2013 : Ces critères internationaux doivent être systématiquement déployés en pratique quotidienne pour capter les formes précoces de la maladie, avant l'installation d'une fibrose irréversible.

L'instauration d'un suivi multidisciplinaire précoce : La complexité et le caractère systémique de la pathologie imposent une coordination étroite et régulière entre internistes, pneumologues, cardiologues et gastro-entérologues, garant d'un meilleur pronostic à long terme pour nos patients.



CONCLUSION



En définitive, notre travail souligne que la sclérodémie systémique (ScS) engendre des manifestations cliniques lourdement invalidantes, altérant profondément la qualité de vie des patients tout en engageant potentiellement leur pronostic vital.

En l'absence actuelle de thérapeutique véritablement curative, l'espoir réside fondamentalement dans un diagnostic précoce. Cette approche, considérée comme une véritable « fenêtre d'opportunité », constitue le seul moyen de freiner, voire d'enrayer, la progression irréversible des lésions tissulaires. À ce titre, l'application rigoureuse des critères de classification ACR/EULAR de 2013 s'avère d'une utilité capitale pour repérer l'affection dès ses stades initiaux.

Par conséquent, la recherche active et le dépistage systématique des atteintes viscérales au stade infraclinique demeurent la pierre angulaire d'une prise en charge optimale. Dans cette perspective, le praticien de première ligne joue un rôle charnière : le médecin généraliste se doit de suspecter systématiquement cette connectivite devant l'apparition de tout phénomène de Raynaud atypique ou survenant tardivement chez un patient.

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

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 dans nos hôpitaux militaires et universitaires serait un apport valable dans le cadre de toute action de recherche d'envergure.



Résumé

La sclérodermie systémique (ScS) constitue une entité pathologique hétérogène, dont les manifestations s'étendent d'une simple atteinte cutanée d'évolution lente à des complications viscérales potentiellement fatales. Dans le cadre de ce travail, nous avons mené une étude rétrospective portant sur 30 patients suivis au sein du service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Notre objectif principal était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, ainsi que les modalités thérapeutiques et évolutives de cette affection dans notre contexte d'exercice.

La période d'étude s'est étalée sur 10 ans de Janvier 2016 au janvier 2026, l'âge de nos patients variait entre 24 et 73 ans, avec une moyenne d'âge de 49,2 ans et une nette prédominance féminine (93.3%).

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 (100%), respiratoire (90%) et digestive (73.3%).

Sur le plan biologique, les anticorps antinucléaires ont été positifs dans 62.1% des cas et les anticorps anti-Scl70 dans 53.3 % des cas.

Thérapeutiquement, les atteintes viscérales sévères ont requis l'usage d'immunosuppresseurs : Cyclophosphamide (30,0 %) et Mycophénolate Mofétil (26,6 %), souvent relayés par l'Azathioprine (20,0 %). La composante inflammatoire a justifié une corticothérapie ciblée à faible dose (46,7 %), tandis que la colchicine (43,3 %) a été privilégiée pour les manifestations articulaires.

Sur le plan évolutif, un contrôle de la maladie a été obtenu dans 66,7 % des cas et des rechutes ont été objectivées chez 30 % de nos patients, sans qu'aucun décès ne soit à déplorer.

Mots clés : Sclérodermie systémique – Connectivite – Forme limitée – Forme diffuse – Phénomène de Raynaud – Pneumopathie interstitielle diffuse – Anticorps antinucléaires – Anticorps anti-Scl70 – Traitement immunosuppresseur.

Abstract

Systemic sclerosis (SSc) is a heterogeneous disease entity, whose manifestations range from a simple, slowly progressive skin involvement to potentially fatal visceral complications. In this context, we conducted a retrospective study including 30 patients followed at the Internal Medicine Department of the Avicenna Military Hospital in Marrakesh. Our main objective was to describe the epidemiological and clinical–biological characteristics, as well as the therapeutic modalities and clinical outcomes of this condition in our practice setting.

The study period spanned 10 years, from January 2016 to January 2026. The age of our patients ranged from 24 to 73 years, with a mean age of 49.2 years and a clear female predominance (93.3%).

Dermatological manifestations and Raynaud's phenomenon were the initial presenting symptoms in all cases. Clinically, the disease presented with a multi-systemic symptomatology, notably dermatological (100%), osteoarticular (100%), respiratory (90%), and digestive (73.3%).

Biologically, antinuclear antibodies were positive in 62.1% of cases, and anti-Scl70 antibodies in 53.3% of cases.

Therapeutically, severe visceral involvements required the use of immunosuppressive agents: Cyclophosphamide (30.0%) and Mycophenolate Mofetil (26.6%), frequently followed by Azathioprine (20.0%). The inflammatory component justified targeted, low-dose corticosteroid therapy (46.7%), while colchicine (43.3%) was favored for articular manifestations

Regarding the clinical outcome, disease control was achieved in 66.7% of cases, and relapses were observed in 30% of our patients, with no deaths reported.

Keywords : Systemic sclerosis – Connective tissue disease – Limited form – Diffuse form – Raynaud's phenomenon – Interstitial lung disease – Antinuclear antibodies – Anti-Scl70 antibodies – Immunosuppressive therapy.

ملخص

يُشكل تصلب الجلد الجهازى (ScS) كياناً مرضياً غير متجانس تتراوح مظاهره بين إصابة جلدية بسيطة بطيئة التطور إلى مضاعفات نظامية خطيرة قد تكون مميتة.. في إطار هذا العمل، قمنا بإجراء دراسة استعادية شملت 30 مريضاً تمت متابعتهم في قسم الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. كان هدفنا الرئيسي هو وصف الخصائص الوبائية، السريرية والبيولوجية، بالإضافة إلى الطرائق العلاجية والتطورية لهذا المرض في سياق ممارستنا الطبية.

امتدت فترة الدراسة على مدى 10 سنوات، من يناير 2016 إلى يناير 2026. وقد تراوحت أعمار مرضانا بين 24 و73 سنة، بمتوسط عمر بلغ 49,2 سنة، مع هيمنة واضحة للإناث. (93,3%) كانت الأعراض الجلدية وظاهرة رينود هي سبب الاستشارة الطبية الذي كشف عن التصلب الجلدي النظامي في جميع الحالات.

ينتج عن المرض سريرياً أعراض جهازية متعددة، بما في ذلك الأعراض الجلدية (100%)، أعراض الهيكل العظمي والمفاصل (100 %)، الجهاز التنفسي (90%) والجهاز الهضمي (73.3%). من الناحية البيولوجية، كانت الأجسام المضادة للنواة إيجابية في 62.1% من الحالات وأجسام التصلب الجلدي 70 المضادة إيجابية 53.3 % في من الحالات.

من الناحية العلاجية، تطلبت الإصابات الحشوية الشديدة استخدام الأدوية المثبطة للمناعة: سيكلوفوسفاميد (30.0%) وميكوفينولات موفيتيل (26.6%)، والتي غالباً ما يتم استكمالها بالأزاثيوبرين (20.0%). وقد استدعى المكون الالتهابي استخدام علاج موجه بالكورتيكوستيرويدات بجرعة منخفضة (46.7%)، بينما تم تفضيل الكولشيسين (43.3%) لعلاج المظاهر المفصلية

لوحظ تطور إيجابي مع السيطرة على المرض في 66.7% من الحالات، والانتكاسات في 30% من الحالات، وذلك دون تسجيل أي حالة وفاة.

الكلمات الأساسية: التصلب الجلدي النظامي - اعتلال النسيج الضام - الشكل المحدود - الشكل المنتشر - ظاهرة رينو - اعتلال الرئة الخلالي المنتشر - الأجسام المضادة للنواة- أجسام التصلب الجلدي 70 المضادة - العلاج المثبط للمناعة.



Fiche d'exploitation

I- Données sociodémographiques :

N° dossier	Année :	NE	AH	N° téléphone

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 ☐

2- Atteinte articulaire :

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

3- Atteintes viscérales

• Respiratoire :

1) Dyspnée d'effort : ☐
2) Toux : ☐
3) Douleurs thoracique : ☐
4) Hémoptysies : ☐
5) Râles crépitants : ☐

• Cardiaque :

(1) Syncopes / lipothymies : ☐ (4) rythme irrégulier : ☐
(2) Syndrome coronarien aigu : ☐ (5) Eclat de B2 au : ☐

(3) Insuffisance cardiaque : ☐

• Digestive :

(1) Reflux œsogastrique : ☐ (7) Météorisme : ☐

(2) Epigastralgies : ☐ (8) Atteinte ano-rectale : ☐

(3) Dysphagie : ☐ (9) troubles du transit : ☐

(4) Dénutrition : ☐

(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) Trouble psychiatrique : ☐ (4) Autres : : ☐

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

Bilan demandé	Résultats
Biologie	
Numération formule sanguine	(1) Anémie : ☐ - (2) Normochrome macro/normocytaire : ☐ - (3) Hypochrome microcytaire : ☐ - (4) Thrombopénie ; ☐ - (5) Leucopénie : ☐ - (6) Hyperleucocytose : ☐ Normal : ☐ Non fait : ☐
VS / CRP	VS = CRP = Normal : ☐ Non fait : ☐
Bilan d'hémostase	TP = TCA = Normal : ☐ Non fait : ☐
Bilan hépatique	(1) cytolysse : ☐ (2) autres : ☐ Normal : ☐ Non fait : ☐
Bilan rénal	Urée = Créatinine = PU24h = Normal : ☐ Non fait : ☐
Bilan phosphocalcique	Calcémie = Phosphorémie = calciurie 24h = (albumine =) Normal : ☐ Non fait : ☐
CPK	CPK =

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

	Normal : ☐ Non fait : ☐
Autres	
Imagerie	
Rx thorax	(1)Syndrome interstitiel : ☐ (2) microcalcifications : ☐ (3)Epanchement pleural : ☐ (4) Autres : ☐ Normal : ☐ Non fait : ☐
Radiographie des membres (Mains, pieds, autres)	(1)Calcifications sous cutanées : ☐ (2)Acro-ostéolyses : ☐ (3) déminéralisation : ☐ (4) Autres ☐ Normal : ☐ Non fait : ☐
TDM thoracique	(1)Pneumopathie interstitielle : ☐ (2)Verre dépoli ☐ (3)Rayon de miel ☐ (4) bronchiectasies : ☐ (5)Fibrose pulmonaire : ☐ (6)Autres : ☐ Normal : ☐ Non fait : ☐

Echocardiographie :	Résultats : - HTAP : ☐ (Gradient OD/VD =.....) - FE = Normal : ☐ Non fait : ☐
Capillaroscopie	Résultats : (1)Mégacapillaires : ☐
	(2)Raréfactions des capillaires : ☐ (3)Hémorragies : ☐ Normal : ☐ Non fait : ☐
Fibroscopie œsogastrique	(1)Œsophagite : ☐ (3) compliquée : ☐.....) (3)Télangiectasies (muqueuses) : ☐ Normal : ☐ Non fait : ☐
EFR	
Résultat : DLCO CPT Normal : ☐ Non fait : ☐	
Autres bilans	
ECG	Anormal : ☐..... Normal : ☐ Non fait : ☐

IV – Bilan immunologique

Bilan demandé	Résultats	
Anticorps antinucléaire	Titre :	Aspect : Négatif : ☐ Non fait : ☐
Anticorps anti-centromères	Titre :	Négatif : ☐ Non fait : ☐
Anticorps antitopo-isomérase I (anti-Scl70)	Titre :	Négatif : ☐ Non fait : ☐
Anticorps anti-PM-Scl	Titre :	Négatif : ☐ Non fait : ☐
Anticorps anti-RNP	Titre :	Négatif : ☐ Non fait : ☐
Anti SSa / Anti SSb	Titre :/.....	Négatif : ☐ Non fait : ☐
Anticorps anti-DNA natifs	Titre :	Négatif : ☐ Non fait : ☐
Autres		

V – Forme clinique retenue :

- Systémique – Sd de chevauchement : (1)
- Systémique cutanée limitée (2)
- Systémique cutanée diffuse (3)

VI Evolution :

1- Traitement reçu

	Nom de molécules	Posologie	Indication
CTC			
IS			
IC			
Autres			



BIBLIOGRAPHIES



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, Robbins A, Antonicelli F, Pham B, Giusti D, Servettaz A.**
Actualités dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. Rev Med Interne. 2019 ;40(7) :438-448. Doi : 10.1016/j.revmed.2019.05.016.
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(7):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, MDRS. 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.
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.
30. **Fleischmajer R, Perlish JS.**
Capillary alterations in scleroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1980 Feb; 2(2): p.161-70.
31. **Kahaleh B, Mulligan-Kehoe MJ.**
Mechanisms of Vascular Disease. In Kahaleh B, Mulligan-Kehoe MJ. *Scleroderma*. Boston, MA: Springer US; 2012. p. 227-246.
32. **Lippton 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.
33. **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.
34. **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.
35. **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.
36. **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.
37. **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.

38. **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.
39. **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.
40. **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.
41. **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.
42. **Ren Y, Savill J.**
Apoptosis: The importance of being eaten. *Cell Death and Differentiation*. 1998 Jul 10; 5(7): p. 563–568.
43. **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.
44. **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.
45. **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.
46. **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.
47. **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.
48. **Varga J, Abraham D.**
Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *Journal of Clinical Investigation*. 2007 Mar 1; 117(3): p. 557–567.
49. **Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B.**
Myofibroblast contraction activates latent TGF-β1 from the extracellular matrix. *The Journal of Cell Biology*. 2007 Dec 17; 179(6): p. 1311–1323.

50. **Pannu J, Trojanowska M.**
Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 2004 Nov; 16(6): p. 739–45.
51. **Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF.**
Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease. *New England Journal of Medicine*. 2000 May 4; 342(18): p. 1350–1358.
52. **Jelaska A, Korn JH.**
Role of apoptosis and transforming growth factor β 1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2000 Oct 1; 43(10): p. 2230–2239.
53. **Sakkas LI, Platsoucas CD.**
Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? *Arthritis & Rheumatism*. 2004 Jun; 50(6): p. 1721–1733.
54. **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.
55. **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.
56. **Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Tamaki K.**
Interleukin-13 stimulates the transcription of the human α 2(I) collagen gene in human dermal fibroblasts. *The Journal of biological chemistry*. 2004 Oct 1; 279(40): p. 41783–91.
57. **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.
58. **Distler JHW, Jüngel 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.
59. **Pannu J, Trojanowska M.**
Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004; 16(6).
60. **Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M.**
Increased Expression of TGF- β Receptors by Scleroderma Fibroblasts: Evidence for Contribution of Autocrine TGF- β Signaling to Scleroderma Phenotype. *Journal of Investigative Dermatology*. 1998 Jan; 110(1): p. 47–51.
61. **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.

62. **Ihn H.**
Autocrine TGF- β signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Journal of Dermatological Science*. 2008 Feb; 49(2): p. 103–113.
63. **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
64. **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.
65. **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.
66. **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.
67. **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.
68. **Luo Y, Wang Y, Wang Q, Xiao R, Lu Q.**
Systemic sclerosis: Genetics and epigenetics. *Journal of Autoimmunity*. 2013 Mar; 41: p. 161–167.
69. **Ramos PS, Silver RM, Feghali-Bostwick CA.**
Genetics of systemic sclerosis: recent advances. *Current opinion in rheumatology*. 2015 Nov; 27(6): p. 521–9.
70. **Allanore Y.**
Physiopathologie de la sclérodermie systémique. *médecine/sciences*. 2016 Feb 2; 32(2): p. 183–191.
71. **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.
72. **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.
73. **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.

74. **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.
75. **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.
76. **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.
77. **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.
78. **Kayem G, Batteux F.**
Immunologie de la grossesse. *La Presse Médicale*. 2008 Nov; 37(11): p. 1612–1619.
79. **Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M.**
Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* (Oxford). 2021;60(7):3121–33.
80. **Thammacharoen R, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R.**
Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Thailand: A defined population-based study (2017–2020). *J Scleroderma Relat Disord*. 2023;8(1):45–52.
81. **Kuwana M, Fujimoto M.**
Prevalence and incidence of systemic sclerosis in Japan: a nationwide population-based study using the JMDC database. *Mod Rheumatol*. 2023;33(1):123–130.
82. **Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA.**
The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2103–11.
83. **Bergamasco A, Scirè CA, Fasano S, et al.**
Epidemiology of systemic sclerosis in Brazil: a systematic review. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222323.
84. **Bellando-Randone S, et al.**
The Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) cohort: epidemiological and clinical features. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:123–129.
85. **Filière FAI2R, Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : Sclérodémie systémique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.**
86. **Vonk MC, Simeon CP, Al-Sabbagh S, et al.**
Systemic sclerosis epidemiology in the Netherlands. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2013;65(12):1960–68.

87. **Barnes J, Mayes MD.**
Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a US managed care population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1176–83.
88. **Ferucci ED, et al.**
Prevalence and incidence of systemic sclerosis in the Alaska Native health system. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(10):1394–1399.
89. **Bairkdar M, Dong Z, Andell P, Hesselstrand R, Holmqvist M.**
Arrhythmia in patients with systemic sclerosis: incidence, risk factors and impact on mortality. *RMD Open*. 2024;10(3):e003953.
90. **Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, et al.**
Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(2):59–63.
91. **Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al.**
Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2246–55.
92. **Petre CE, et al.**
Epidemiological, clinical and immunological characteristics of systemic sclerosis. *Balneo Res J*. 2021.
93. **De Angelis R, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, et al.**
The Italian SPRING registry. *RMD Open*. 2021;7(3):e001851.
94. **Erzer JN, Jaeger VK, Tikly M, Walker UA.**
Systemic sclerosis in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Pan Afr Med J*. 2020;37:176.
95. **Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, et al.**
The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2103–11.
96. **Kuwana M, Fujimoto M.**
Incidence rate and prevalence of systemic sclerosis in Japan. *Adv Ther*. 2022;39:328–40.
97. **Orphanet.** La sclérodermie systémique [Internet]. Paris: INSERM; 2025 [cité en 2026].
Disponible sur : <https://www.orpha.net>
98. **Yacoub Y, Amri Y, Lindoulsi R, et al.**
La sclérodermie systémique au centre tunisien : étude de 44 cas. *Pan Afr Med J*. 2012;11:7.
99. **Cherif Y, Ben Salah R, Frikha F, et al.**
Sclérodermie systémique: à propos de 77 cas. *Rev Med Interne*. 2014;35(Suppl 1):A169.
100. **Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, et al.**
Vitamin D deficiency in Moroccan patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(10):1523–6.
101. **Bouissar W, Alaoui FZ, Moudatir M, et al.**
L'atteinte cutanéomuqueuse de la sclérodermie : étude de 142 cas. *Rev Med Interne*. 2015;36(Suppl 1):A91.

102. **Joulal H.**
Profil immunoclinique de la sclérodermie systémique [Thèse de médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2018.
103. **Mchennec M.**
Sclérodermie systémique au service de médecine interne [Thèse de médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2023.
104. **Cutolo M, Sulli A, Straub RH.**
Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A460-4.
105. **Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA.**
Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(17):1186-91.
106. **Lambert NC.**
The role of the X chromosome in the female bias of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(6):621-6.
107. **Silman AJ.**
Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(Suppl 4):846-53.
108. **Hughes M, Herrick AL.**
Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(9):530-6.
109. **Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, et al.**
Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):734-42.
110. **Jaeger VK, Tikly M, Xu D, et al.**
Racial differences in systemic sclerosis disease presentation: a European Scleroderma Trials and Research group study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(7):1684-94.
111. **Kuwana M, Fujimoto M, Ihn H, et al.**
Epidemiology and clinical features of systemic sclerosis in Japan: results from a nationwide survey. *Adv Ther.* 2022;39(1):328-40.
112. **Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves C, et al.**
Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1934-43.
113. **Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carreira-Leroy S, Kahan A, et al.**
Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(9):1129-37.
114. **Patterson KA, Roberts-Thomson PJ, Lester S, Brown MA, Rischmueller M, Zochling J, et al.**
Interpretation of an extended auto-antibody profile in a well-characterised Australian systemic sclerosis (scleroderma) cohort utilizing Principle Components Analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):307.
115. **Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, et al.**
Phenotypes determined by cluster analysis and their survival in the prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1553-70.

116. **Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM.**
Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77.
117. **Wang J, Guo X, Bai Y, Liu S, Li M, Zhao Y, et al.**
Clinical characteristics of systemic sclerosis in Chinese patients: a cross-sectional survey. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):661–7.
118. **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. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):487–95.
119. **Ikhelk R, Amal S.**
Profil épidémiologique et clinique de la sclérodermie systémique (à propos de 24 cas) [Thèse de médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2011.
120. **Wangkaew S, Sangaroon A, Foocharoen C, Pongchaiyakul C.**
Prevalence and clinical association of sarcopenia among Thai patients with systemic sclerosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):18198.
121. **Pistorius MA.**
Le phénomène de Raynaud sclérodermique. *J Mal Vasc.* 2013;38(2):70.
122. **Puzenat E, Dupond AS, Aubin F, Lipsker D.**
Sclérodermies systémiques. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 486.
123. **Sticherling M.**
Systemic sclerosis – the dermatological perspective. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(7):716–28.
124. **Devgire DV, Hughes DM.**
Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med.* 2019;80(11):7.
125. **Legendre P, Mouthon L.**
Sclérodermie systémique. *Rev Prat.* 2018 ;68(8) :861–870.
126. **Blin A.**
Identifier un phénomène de Raynaud. *Actual Pharm.* 2019;58(591):42–5.
127. **Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, et al.**
Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2179–85.
128. **Muryoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, Cram DS, Harrison LC, Sasaki T, et al.**
Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes. *J Exp Med.* 1992;175(4):1103–9.
129. **Herrick AL, Wigley FM.**
Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101474.
130. **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 Rheum.* 2013;65(11):2737–47.

131. **Bellando–Randone S, Guiducci S, Matucci–Cerinic M.**
Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(Suppl 1):18–23.
132. **Sato LT, Kayser C, Andrade LEC.**
Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(2A):219–27.
133. **Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S.**
Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155–60.
134. **Planchon B, Pistorius MA.**
[Capillaroscopy and vascular acrosyndromes]. *J Mal Vasc.* 1999;24(5):357–62.
135. **Varga J, Abraham D.**
Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557–67.
136. **Denton CP, Khanna D.**
Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685–99.
137. **Johnstone EM, Hutchinson CE, Vail A, et al.**
Acro–osteolysis in systemic sclerosis: prevalence, associations and relationship to digital ischaemia. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2234–8.
138. **LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al.**
Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202–5.
139. **Krieg T, Takehara K.**
Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(Suppl 3):iii14–8.
140. **Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al.**
Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1281–5.
141. **Masson E.**
Sclérodermie systémique [Internet]. Paris: EM–Consulte; 2021 [cité le 19 avr 2021].
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/233437/sclerodermie-systemique>
142. **Leroy–Colavolpe V.**
Évaluation des troubles de la pigmentation dans la sclérodermie systémique: étude rétrospective d’une cohorte de 239 patients [Thèse de médecine]. Bordeaux: Université de Bordeaux; 2017.
143. **Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci–Cerinic M.**
Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):208–21.
144. **Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C.**
Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2):295–7.

145. **Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C.**
Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):623–7.
146. **Mounir A, El Aoufy N, El Haouri M, et al.**
Profil épidémiologique, clinique, immunologique et évolutif de la sclérodémie systémique : à propos de 124 cas. *Pan Afr Med J*. 2020;36:12.
147. **Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, et al.**
Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related digital ulcers: a registry-based study in Australia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1096–1106.
148. **Higuera-Ortiz V, Perry-Gallardo M, Rodríguez-Reyna TS, et al.**
Prevalence and clinical characteristics of digital ulcers in systemic sclerosis patients: A cross-sectional study in a Mexican cohort. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(4):194–199.
149. **Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J.**
Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(1):39–43.
150. **Adigun R, Bansal P, Hariz A.**
Systemic Sclerosis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875/>
151. **Leroy-Colavolpe V.**
Évaluation des troubles de la pigmentation dans la sclérodémie systémique: étude rétrospective d'une cohorte de 239 patients. Université de Bordeaux; 2017.
152. **Vincent-Laurent C.**
Les manifestations bucco-faciales de la sclérodémie systémique: étude de 30 cas [Thèse de médecine]. Nantes: Université de Nantes; 2007.
153. **Valido A, Cordeiro I.**
Calcinosis in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1663.
154. **. Valenzuela A, Baron M, Herrick AL, Proudman S, Stevens W, Rodriguez-Reyna TS, et al.**
Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):344–349.
155. **Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, de Risi T, Kahan A, Allanore Y.**
Skin telangiectasia and the identification of a subset of systemic sclerosis patients with severe vascular disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):1021–7.
156. **Legendre P, Mouthon L.**
Manifestations respiratoires de la sclérodémie systémique. *EMC – Pneumologie*. 2016;13(4):1–12.
157. **Rotimi Adigun AG Pankaj Bansal, Anis Hariz.**
History and Physical. In: Systemic Sclerosis [Internet]. StatPearls Publishing; 2021. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875>
158. **Cui Y, Zhu Q, Wang Y, et al.**
Clinical characteristics and risk factors of systemic sclerosis in China: results from the Chinese Rheumatology Data Center (CRDC). *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4569–4578.

159. **Sharma VK, Trilokraj T, Khaitan BK, Krishna SM.**
160. **Tuffanelli DL, Winkelmann RK.**
Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961;84:359–71.
161. **Harouna H.**
Calcinoses sous cutanées au cours de la sclérodermie systémique: à propos de 6 cas. *Rev Mar Rhum.* 2017;42:50–5.
162. **Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L.**
Systemic sclerosis: current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):459–74.
163. **Ee HL, Tan SH.**
Reticulate hyperpigmented scleroderma: a new pigmentary manifestation. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(2):131–3.
164. **Darrigade AS, Védie AL, Gauthier C, Cario-André M, Taieb A, Truchetet ME, et al.**
Pigmented skin patches without scleroderma as a predominant clinical symptom revealing systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(4):379–82.
165. **Jawitz JC, Albert MK, Nigra TP, Bunning RD.**
A new skin manifestation of progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(2 Pt 1):265–8.
166. **Avouac J, Smaali S, Ruiz B, et al.**
Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of 133 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1078–1085.
167. **Forbes A, Marie I.**
Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(Suppl 3):iii36–9.
168. **Tian XP, Zhang X.**
Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):7062–8.
169. **Hetzer S, Buhren BA, Schrumpf H, Bölke E, Meller S, Kammers K, et al.**
Retrospective analysis of the frequency of centropalmar telangiectasia in systemic sclerosis patients treated with bosentan or ilomedin. *Eur J Med Res.* 2014;19(1):2.
170. **Laoubi K, Allanore Y, Chaussade S, Kahan A, Wipff J.**
Estomac pastèque au cours de la sclérodermie systémique. *J Mal Vasc.* 2010;35(4):250–253.
171. **Chowdhary V, Agarwal V, Singh A, et al.**
Endoscopic spectrum of upper gastrointestinal manifestations in systemic sclerosis: A study from North India. *Indian J Rheumatol.* 2019;14(4):258–262.
172. **Ech-Chilali K, Parra J, El Maghraoui A.**
Profil épidémiologique, clinique et immunologique de la sclérodermie systémique dans l'Orient marocain. *Pan Afr Med J.* 2015;20:250.

173. **Park JS, Jang JY, An MJ, et al.**
Endoscopic features of upper gastrointestinal tract in patients with systemic sclerosis compared to the healthy control. *J Rheum Dis.* 2019;26(1):66–73.
174. **Marie I, Ducrotté P, Antonietti M, et al.**
Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(4):412–421.
175. **Foocharoen C, Nanagara R, Salang L, et al.**
Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a prevalence study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(Suppl 106):104–109.
176. **Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D.**
Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Rev Mal Respir.* 2007;24(8):1035–1046.
177. **Young A, Vummidi D, Visovatti S, Homer K, Wilhalme H, White ES, et al.**
Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(8):1339–49.
178. **Perelas A, Arrossi AV, Highland KB.**
Pulmonary manifestations of systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):501–18.
179. **Cottin V, Brown KK.**
Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019;20(1):13.
180. **Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB.**
Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):304–20.
181. **Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al.**
Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754–63.
182. **Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al.**
Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1581–6.
183. **Lamrani F, Najah S, Alaoui FZ, Drabo A, Bouissar W, et al.**
Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Étude de 80 cas. *Rev Med Interne.* 2010;31(Suppl 3):S427.
184. **Ouda K.**
Les manifestations respiratoires de la sclérodermie : Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay-Ismaïl de Meknès [Thèse de médecine]. Fès: Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de Médecine et de Pharmacie ; 2019. Thèse N° 76/19.
185. **Ghrissi A, Hajji M, Bouomrani S, Beji M.**
Profil évolutif de la sclérodermie systémique : étude rétrospective de 110 cas. *Tunis Med.* 2018;96:10–15.

186. **Clement CJ, Hansell DM, Rubens MB, du Bois RM, Black CM, Wells AU.**
High-resolution CT findings in systemic sclerosis: correlation with indices of pulmonary function and extent of fibrosing alveolitis. *J Thorac Imaging*. 2005;20(4):255–7.
187. **Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al.**
Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1355–60.
188. **Zinoun M, Hali F, Benchikhi H.**
Les sclérodermies systémiques: profil épidémiologique-clinique à travers une série de 56 cas. *Ann Dermatol Veneréol*. 2014;141(12):S471–2.
189. **Lamzef L, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, et al.**
La sclérodermie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. *Rev Med Interne*. 2012;33(Suppl 1):A149–150.
190. **Artaguine H, Hocar O, Akhadari N, Essaadouni L, Amal S.**
CO 40 : Les sclérodermies systémiques à travers une série de 73 cas. *Ann Dermatol Veneréol*. 2016;143(4):S34.
191. **Sobanski V, et al.**
Phenotypes and prognosis of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension.
192. **Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al.**
Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887.
193. **Zanatta E, Codullo V, Avouac J, Allanore Y.**
Systemic sclerosis: Recent insight in clinical management. *Joint Bone Spine*. 2020;87(4):293–9.
194. **Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al.**
Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913.
195. **Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al.**
Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2017;152(1):92–102.
196. **Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, et al.**
Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2017;50(7):414–21.
197. **Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger R, Brida M, et al.**
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731.
198. **Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.**
2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903–75.

199. **Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al.**
Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3194–201.
200. **Hachulla E, Launay D, de Groote P, Moranne O, Tillie-Leblond I, Seguy D, et al.**
Les défaillances viscérales graves de la sclérodémie systémique. *Reanimation.* 2005;14(7).
201. **Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M.**
Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus.* 2005;14(9):702–7.
202. **Lambova S.**
Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 2014;6(9):993–1005.
203. **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 Rheum.* 1996;39(7):1138–45.
204. **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. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(7):455–60.
205. **Champion HC.**
The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):181–90.
206. **Launay D, Groote PD, Gaxotte V, Charlanne H, Beregi JP, Hatron PY, et al.**
Atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
207. **Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, et al.**
Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1988;84(6):1007–15.
208. **Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM.**
The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. *Am J Med.* 1976;61(3):361–6.
209. **Masood Q, Hassan I, Shahzad F.**
Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20(1):92–5.
210. **Ferri C, Emdin M, Nielsen H, Bruhlmann P.**
Assessment of heart involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S24–8.
211. **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. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1878–84.
212. **Koletsos N, Kaltsonoudis E, Pelechas E, Drosos AA, Voulgari PV.**
Factors associated with pericardial effusion development and persistence in systemic sclerosis: a single-centre retrospective analysis. *Rheumatol Int.* 2025;45(8):1–10.
213. **Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al.**
Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: a controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1803–9.

214. **Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, de Risi T, Kahan A, Allanore Y.**
Skin telangiectasia and the identification of a subset of systemic sclerosis patients with severe vascular disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):1021–7.
215. **Morelli S, Sgreccia A, Ferrante L, Barbieri C, Bernardo ML, Perrone C, et al.**
Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). *Int J Cardiol*. 1996;57(2):151–60.
216. **Tenório AS, Nascimento CA, Almeida RD, Costa IP.**
Electrocardiographic changes in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Rev Bras Reumatol*. 2022;62(3):189–95.
217. **Ahmad QM, Shah IH, Nauman Q, Sameem F, Kamili MA.**
Cardiac involvement in patients of systemic sclerosis. *Indian J Dermatol*. 2008;53(4):215–6.
218. **Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al.**
Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2008;35(1):76–82.
219. **Steen V, Medsger TA Jr.**
Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437–44.
220. **Wielosz E, Hyła MG.**
Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Reumatologia*. 2024;62(4):274–81.
221. **Lee YC, Fox RS, Kwakkenbos L, Levis B, Carrier ME, Welling J, et al.**
Pain levels and associated factors in the Scleroderma Patient-centered Intervention Network (SPIN) cohort: a multicentre cross-sectional study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e44–56.
222. **Macklin M, Yadav S.**
Checkpoint inhibitor-associated scleroderma and scleroderma mimics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):259.
223. **Ait Oussous S.**
Anticorps anti-topoisomérase I (Scl70) et sclérodémie systémique chez une population marocaine [Thèse de médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2021.
224. **Hachulla É.**
Sclérodémie systémique. *EMC – Traité de médecine AKOS*. 2009;4(2):1–6.
225. **Lóránd V, Cziráj L, Minier T.**
Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10):e315–28.
226. **Wójtowicz K, Siemińska P, Puszczewicz M.**
Imaging in diagnosis of systemic sclerosis. *J Clin Med*. 2021;10(2):337.
227. **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. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):535.
228. **Rojana-Udomsart A, Fabian V, Hollingsworth PN, Walters SE, Zilko PJ, Mastaglia FL.**
Paraspinal and scapular myopathy associated with scleroderma. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010;11(4):213–22.

229. **Avouac J, Allanore Y.**
Joint and bone involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33(10):2088–93.
230. **Girod V, Nativel S, Moguelet P, et al.**
High prevalence and incidence of systemic sclerosis in Reunion Island. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;34:100728.
231. **Smolewska E, Brzezińska O, Makowska J.**
Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Reumatologia.* 2024;62(4):254–61.
232. **Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Rozenberg S, Kahan A, et al.**
Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1897–905.
233. **Omair MA, Peschken CA, Tiegs RD, et al.**
Bone mineral density in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(12):2241–7.
234. **Koutaissoff S, Meyer M, Roquet-Gravy E, et al.**
Osteoarticular involvement in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):169–74.
235. **Katchamart W, Mahakkanukrauh A, Chotiyarnwong P, et al.**
Prevalence and clinical association with acro-osteolysis in early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(Suppl 131):65–70.
236. **Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, et al.**
Calcinosis in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):671–8.
237. **Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM.**
Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1953–62.
238. **Atencah SE, Robertson R, Ukoha N, Idolor ON, Pippim J.**
Systemic sclerosis with a normotensive scleroderma renal crisis: a diagnostic dilemma. *Cureus.* 2024;16(7):e64177.
239. **Steen VD. Scleroderma renal crisis.**
Rheum Dis Clin North Am. 2003;29(2):315–33.
240. **Steen VD, Mayes MD, Merkel PA.**
Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S29–31.
241. **Bussone G, Noël LH, Mouthon L.**
Manifestations rénales de la sclérodermie systémique. *EMC – Néphrologie.* 2006;1(1):1–7.
242. **Masson E.**
Sclérodermie systémique [Internet]. Paris: EM-Consulte; 2021 [cité le 19 avr 2021].
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/233437/sclerodermie-systemique>
243. **Guillén-Del-Castillo A, Baldà-Masmiquel M, et al.**
Decreasing prevalence and cumulative incidence of scleroderma renal crisis over time: associated factors identified from the RESCLE registry. *Rheumatology (Oxford).* 2024.
244. **Abhishek GPxa, Ahmed S, Agarwal V, Misra DP.**
Scleroderma renal crisis: three decades of clinical insights, laboratory profiles, and patient outcomes from a single center. *ResearchGate;* 2024. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/publication/386243415>

245. **Xu D, Xu D, et al.**
AB0831 Frequency of renal crisis in patients with systemic sclerosis: new data from a Chinese cohort and a systemic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):1439.
246. **Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L.**
Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:268–82.
247. **Warner A, Nessel TA, Patel P.**
Scleroderma and Renal Crisis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
248. **Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S.**
Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):335–47.
249. **Héron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fiessinger JN.**
Brain involvement in scleroderma: two autopsy cases. *Stroke.* 1998;29(3):719–21.
250. **Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN.**
Intracerebral calcification in systemic sclerosis. *Stroke.* 1999;30(10):2183–5.
251. **Ivanova K, Žukovs D, Možeitoviča E, Rots D, Kurjāne N, Ķēniņa V.**
Prevalence of polyneuropathies among systemic sclerosis patients and impact on health-related quality of life. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(2):189–95.
252. **Launay D, Baubet T, Cottencin O, Bérezné A, Zéphir H, Morell-Dubois S, et al.**
Atteintes neuropsychiatriques au cours de la sclérodémie systémique. *Presse Med.* 2010;39(5):539–47.
253. **Derk C.**
A systematic review of prevalence and predictors of depression in systemic sclerosis based on the CES-D, BDI, and PHQ-9 self-assessment questionnaires. *Clin Rheumatol.* 2025;44(6):2327–41.
254. **Ferreira C, et al.**
Systemic sclerosis with central nervous system vasculitis: a rare and challenging diagnosis and review of the literature. *Ann Intern Med Clin Cases.* 2024;3(1).
255. **Molteni M, Barili M, Eisera N, Scrofani S, Mascagni B, Zulian C, et al.**
Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(5):529–34.
256. **Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA.**
Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1981;95(4):431–5.
257. **Cherim A, Petca RC, Dumitrascu MC, Sandru F.**
Thyroid disorders in systemic sclerosis: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2024;13(2):415.
258. **Kalekar L.**
Study of prevalence of thyroid dysfunctions in connective tissue disorders. *Int J Res Sci Tech.* 2023;13(2):28–34.

259. **Hax V, de Conto Oliveira J.**
Gastric antral vascular ectasia causing refractory anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(6):e180.
260. **Turrión Nieves AI, Moruno Cruz H, Romero Bogado ML, Perez Gómez A.**
Upper gastrointestinal bleeding (watermelon stomach) in a patient with limited scleroderma (CREST syndrome). *Reumatol Clin*. 2017;13(6):361–2.
261. **Wielosz E, Majdan M.**
Haematological abnormalities in systemic sclerosis. *Reumatologia*. 2020;58(3):162–6.
262. **Gavrilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC.**
Complement in thrombotic microangiopathies: unraveling Ariadne's thread into the labyrinth of complement therapeutics. *Front Immunol*. 2019;10:337.
263. **Li Y, Wang Y, et al.**
Prevalence and clinical characteristics of anemia in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(5):1345–52.
264. **Hassan S, et al.**
Hematologic manifestations in systemic sclerosis: from anemia to bone marrow fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(1):112–9.
265. **Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A,**
Canadian Scleroderma Research Group, Baron M, et al. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1405–14.
266. **Li L, et al.**
Comparing clinical characteristics of systemic sclerosis with or without interstitial lung disease: a cross-sectional study from a single center of the Chinese Rheumatism Data Center. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1061738.
267. **Heilmeyer U, Feldmann D, Leynes A, Seng M, Jandova I, Mitev A, et al.**
Chronic low-grade inflammation in patients with systemic sclerosis is associated with increased risk for arteriosclerotic cardiovascular disease. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1446268.
268. **Foocharoen C, et al.**
Clinical characteristics and mortality of systemic sclerosis patients with elevated C-reactive protein. *Mod Rheumatol*. 2023;33(2):345–52.
269. **Orlandi M, Landini N, Bellando-Randone S, Lepri G, Hughes M, Bruni C, et al.**
Anti-Th/To antibodies in systemic sclerosis: analysis of long-term follow-up of pulmonary involvement, organ damage accrual and mortality in an Italian cohort with a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(8):1589–98.
270. **Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A.**
Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1913–21.

271. **Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al.**
Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):143–54.
272. **Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, et al.**
Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2882–8.
273. **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 Rheum*. 2010;62(9):2787–95.
274. **Juarez M, Marshall R, Denton C, Evely R.**
Paraneoplastic scleroderma secondary to hairy cell leukaemia successfully treated with cladribine. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1734–5.
275. **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 Rheumatol*. 2015;67(4):1053–61.
276. **Puzenat E, Dupond AS, Aubin F, Lipsker D.**
Sclérodermies systémiques. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 486.
277. **Orteu CH, Ong VH, Denton CP.**
Scleroderma mimics – clinical features and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1):101489.
278. **Bessis D.**
Syndromes sclérodermiformes et états pseudosclérodermiques. In: Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhaud JJ, editors. *Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées*. Paris: Springer; 2007. p. 55–68.
279. **Sobanski V.**
Les auto-anticorps: marqueurs immunologiques de l'hétérogénéité de la sclérodémie systémique [Thèse]. Lille: Université Lille 2; 2017.
280. **Cheri M, et al.**
Advanced autoantibody testing in systemic sclerosis: clinical utility and future directions. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):851.
281. **Vulsteke JB, et al.**
The clinical utility of autoantibodies in systemic sclerosis: a review with a focus on cohort differences and standardization. *Front Immunol*. 2025;16:1691988.
282. **Joulal H, Admou B, et al.**
Profil immunoclinique de la sclérodémie systémique au CHU de Marrakech. *Rev Mar Rhum*. 2015;30:34–9.
283. **Admou B, Arji N, Seghrouchni F, Missoum H, El Fenniri L, Amghar S, et al.**
Faible prévalence des anticorps anti-centromère dans la sclérodémie au Maroc (à propos de 272 cas). *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007;65(3):149–53.

284. **Ouazahrou K, El Bakkouri J, Souali M, Jeddane L, Mokhantar K, Errami A, et al.**
Clinical and serological correlation of systemic sclerosis in Moroccan patients. *Rheumatol Adv Pract.* 2023;7(2):rkad036.
285. **Kuchinad KE, et al.**
Racial variability in immune responses only partially explains differential systemic sclerosis disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(11):1513–21.
286. **Didier K, Sobanski V, Robbins A, Truchetet ME, Barnetche T, Contin-Bordes C, et al.**
Impact of autoantibody status on stratifying the risk of organ involvement and mortality in SSc: experience from a multicentre French cohort of 1605 patients. *RMD Open.* 2024;10(4):e004580.
287. **Wu W, et al.**
Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis: a large cohort study from China. *Clin Rheumatol.* 2021;40(12):4945–54.
288. **Kondo Y, et al.**
Autoantibody profiling and clinical associations in Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2022;32(4):765–72.
289. **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.
290. **Sharma S, Kumar U.**
Scleroderma overlap syndromes. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):831–3.
291. **Hoffmann-Vold AM, Midtvedt T, Molberg Ø, Garen T, Gran JT.**
Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(9):1600–5.
292. **Barnes J, Mayes MD.**
Epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):165–70.
293. **Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JHW, Fierlbeck G, et al.**
Disease progression in systemic sclerosis–overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):730–7.
294. **Liao Y, Chen L, Feng J, et al.**
Autoantibodies in systemic sclerosis overlap syndrome and their correlation with organ damage and survival. *Ann Med.* 2024;56(1):2407526.
295. **Santosa A, Shumnalieva R, Shumnaliev S, et al.**
Clinical characteristics of systemic sclerosis, systemic sclerosis overlap syndromes and systemic sclerosis–mixed connective tissue disease in an Asia-Pacific cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(Suppl 9):2536.
296. **Gama CR, Franco AS, Bortoluzzo AB, et al.**
Characteristics of overlap syndrome in a large cohort of Brazilian patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *J Rheumatol.* 2025;52(2):168–75.

297. **Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP.**
Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2406–9.
298. **Elhattab F, Essaadouni L.**
Incidence du lupus systémique à Marrakech [Thèse de médecine]. Marrakech: Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2013.
299. **Zhu L, et al.**
Clinical phenotypes and autoantibody profiles of systemic sclerosis overlap syndrome: a comprehensive multicenter study. *Front Immunol.* 2024;15:1358921.
300. **Iudici M, Mongin D, Siegert E, et al.**
Glucocorticoids prescribing practices in systemic sclerosis: an analysis of the EUSTAR database. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(12):4818–26.
301. **Tian X, Li W, Li Y, Liang C, Zhang P, Xu T, et al.**
Clinical characteristics and treatment patterns of systemic sclerosis patients in China: a single-center retrospective study. *Clin Exp Med.* 2025;26(1):55.
302. **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.
303. **Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al.**
A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1351–8.
304. **Jamali M, Kaur A, Huang S, et al.**
Autoantibody profiles and disease trajectories in early systemic sclerosis: insights from a prospective cohort. *ACR Meeting Abstracts.* 2025;Abstract 2471.
305. **Ait Bassidi A, Moudden M, et al.**
La sclérodermie systémique (à propos de 13 cas), l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. 2020.
306. **Panopoulos S, Chatzidionysiou K, Tektonidou MG.**
Treatment modalities and drug survival in a systemic sclerosis real-life patient cohort. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):56.
307. **Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, 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.
308. **Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al.**
Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708–19.
309. **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.

310. **Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader–Meunier B, Belot A, et al.**
Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodermie Systémique. HAS; 2017.
311. **Benasr M, Jaziri F, Skouri W, Sami T, Ben Abdelghani K, Ben Abdallah T.**
Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. À propos de 54 patients. *Rev Med Interne*. 2016;37(Suppl):213.
312. **Ehrlich HP, Bornstein P.**
Microtubules in transcellular movement of procollagen. *Nat New Biol*. 1972;238:257–60.
313. **Harris ED, Evanson JM, Krane SM.**
Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1971;14:669.
314. **Medsger TA.**
Treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(Suppl 4):877–86.
315. **Alarcon–Segovia D, Ibanez G, Kershenobich 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.
316. **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.
317. **Iudici M, Mongin D, Siegert E, Carreira PE, Distler J, Henes J, et al.**
Glucocorticoids prescribing practices in systemic sclerosis: an analysis of the EUSTAR database. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1559–69.
318. **Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et 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.
319. **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.
320. **Frances C, Allanore Y, Cabane J, Carpentier P, Dumontier C, Hachulla E, et al.**
Management of digital ulcers from systemic scleroderma. *Presse Med*. 2008;37(2 Pt 2):271–85.
321. **Ross L, Hansen D, Maltez N, Morrisroe K, Kumar K, Walker J, et al.**
The effect of calcium channel blockers on digital ulcers in systemic sclerosis: data from a prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2024;43(1):269–76.
322. **Blagojevic J, Abignano G, Avouac J, Cometi L, Frerix M, Bellando–Randone S, et al.**
Use of vasoactive/vasodilating drugs for systemic sclerosis (SSc)–related digital ulcers (DUs) in expert tertiary centres: results from the analysis of the observational real–life DeSScipher study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):27–36.
323. **Terfani DJ, Houari Z, Betahar K, Lellou S, et al.**
Atteinte pulmonaire d’une sclérodermie systémique (SSc) : aspect clinique, thérapeutique et évolutif. *Rev Mal Respir*. 2015;32(Suppl):277–8.

324. **Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al.**
Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;120:199–206.
325. **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*. 1996;76:236–8.
326. **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 Rheumatol*. 2002;21(3):244–50.
327. **Gaylarde PM, Tan OT, Sarkany I.**
Blood flow changes with naftidrofuryl in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol*. 1980;102(1):7.
328. **Dubos M.**
Intérêt d'une approche pluridisciplinaire dans l'évaluation et la prise en charge du handicap lié à la sclérodermie systémique [Thèse]. Limoges: Université de Limoges; 2015.
329. **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.
330. **Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou 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.
331. **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.
332. **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.
333. **Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galié N, et al.**
Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue disease.
334. **Lacoste M.**
Etude descriptive monocentrique de la file active des patients atteints de sclérodermie systémique [Thèse de médecine]. Limoges: Université de Limoges; 2017.
335. **Afonso A, Nihtyanova S, Denton C, Ong VH.**
The lack of association of osteoporosis with proton pump inhibitor in scleroderma: a United Kingdom single-centre cohort experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(Suppl 2):kex062.306.
336. **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.

337. **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.
338. **Bütikofer L, Varisco PA, Distler O, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Riemekasten G, et al.**
ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis—a EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):59.
339. **Steen VD, Medsger TA.**
Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940–4.
340. **Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, et al.**
Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:139–53.
341. **Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al.**
Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):86.
342. **Lee YH, Song GG.**
Standardized mortality ratios in systemic sclerosis: a meta-analysis assessing overall and sex- and disease subtype-specific differences. *Z Rheumatol.* 2023.
343. **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;36(3):549–55.
344. **Miller DP, Gomberg-Maitland M, Humbert M.**
Survivor bias and risk assessment. *Eur Respir J.* 2012;40(3):530–2.
345. **Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al.**
Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809–15.
346. **Gouet D, Azais I, Marechaud R, et al.**
Pronostic de la sclérodémie généralisée. Etude rétrospective de 78 observations. *Rev Med Interne.* 1986;7:233–4.
347. **Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al.**
Predicting mortality in systemic sclerosis. Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as preventive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:154–67.
348. **Paik JJ.**
Myopathy in scleroderma and in other connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2016;28(6):631–5
349. **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.

350. **Lóránd V, Czirják L, Minier T.**
Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2014;43(10 Pt 2):e315–328
351. **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.
352. **Senet P.**
Acrosyndromes vasculaires paroxystiques : démarche pratique de diagnostic et de prise en charge. *Rev Med Interne*. 2022 Jul;43(7):431–438. doi: 10.1016/j.revmed.2022.04.004.
353. **Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci–Cerinic M.**
Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Apr;16(4):208–221.
354. **Du W, Zhou M, Zhang C, Sun Q.**
The efficacy of botulinum toxin A in the treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis: A randomized self–controlled trial. *Dermatol Ther*. 2022 Jul;35(7):e15529. doi: 10.1111/dth.15529.
355. **Daumas A, Magalon J, Jouve E, et al.**
Long–term follow–up of autologous adipose–derived stromal vascular fraction injection into the fingers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(3):1126–1133.
356. **Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci–Cerinic M.**
Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):208–221.
357. **Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al.**
Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo–controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):1009–1015.
358. **Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al.**
Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655–2666.
359. **Kowal–Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al.**
Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–1339.
360. **Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al.**
Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–2528.
361. **Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al.**
Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963–974.

362. **Saunders P, Tsipouri V, Keir GJ, et al.**
Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, phase 2b/3 trial. *Lancet Respir Med.* 2023;11(1):45–54.
363. **Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al.**
Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med.* 2018;378(1):35–47.
364. **Crespo MM, Lease ED, Sole A, et al.**
ISHLT consensus document on lung transplantation in patients with connective tissue disease: Part I: Epidemiology, assessment of extrapulmonary conditions, candidate evaluation, and selection. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(11):1251–1266.
365. **Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al.**
Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834–44.
366. **Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al.**
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200879.
367. **Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al.**
Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):330–40.
368. **Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al.**
Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522–33.
369. **Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Hughes M, Bruni C, Campochiaro C, et al.**
EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(2):152–167.
370. **Elhai M, Avouac J, Allanore Y.**
Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2150–61.
371. **Hughes M, Herrkoellner N, Blagojevic-Bucknall M, et al.**
Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: management of calcinosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):3182–5.
372. **Valenzuela A, Chung L.**
Calcinosis: pathophysiology and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(6):542–8.
373. **Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P.**
Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(11):678–91.
374. **McMahan ZH.**
Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):561–8.

375. **Emmanuel A.**
Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(8):461–72.
376. **Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S.**
Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155–60.
377. **Iliopoulos G, Daoussis D.**
Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. *Rheumatol Int.* 2021;41(8):1373–9.
378. **Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Tomasella C, Maurer B, et al.**
Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1207–1218.
379. **Boin F, Khanna D, et al.**
Disease frequency, patient characteristics, comorbidity outcomes and immunosuppressive therapy in systemic sclerosis: a US cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(4):1854–1864.
380. **Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, et al.**
Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518–2528.
381. **Hoffmann–Vold AM, et al.**
Impact of Evolving Treatment Patterns on Interstitial Lung Disease Progression in Systemic Sclerosis Using the European Scleroderma Trials and Research Database. *Arthritis Rheumatol.* 2024.
382. **Lescure A, et al.**
Systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a survey of current practices in France. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):114.
383. **Benmotefa N.**
La main au cours de la sclérodermie systémique, évaluation et handicap [Thèse de Médecine]. Sétif : Université de Sétif; 2019.
384. **La pneumopathie interstitielle diffuse au cours de la sclérodermie systémique.** *Int J Adv Res.* 2024;12(05):975–980
385. **Chung L, Liu J, Parsons L, et al.**
Characterization of connective tissue disease–associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* 2010;138(6):1383–1394.
386. **Weatherald J, Boucly A, Montani D, et al.**
Outcomes of incident pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis treated with mostly combination therapy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1464–1471.
387. **Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, Colaci M, Ferri C.**
Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):155–164.

388. **Steen VD, Medsger TA Jr.**
Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from scleroderma renal crisis. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(9):1613-1619.
389. **Iudici M, et al.**
Glucocorticoids in systemic sclerosis: weighing up the benefits and risks – a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):137-146.
390. **Kayser C, Victória de Oliveira Martins L.**
Treatment of Inflammatory Arthritis in Systemic Sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2023;49(2):337-343.



قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

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

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم
سرهم.

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

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 177

سنة 2026

التصلب الجلدي النظامي في مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2026/05/20
من طرف

الآنسة فاطمة الزهراء سعدي

المزودة في 16 شتنبر 1999 بقلعة مكونة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

التصلب الجلدي النظامي - اعتلال النسيج الضام - الشكل المحدود - الشكل المنتشر - ظاهرة رينو - اعتلال الرئة الخلالي المنتشر - الأجسام المضادة للنواة - أجسام التصلب الجلدي 70 المضادة - العلاج المثبط للمناعة.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

م. الزياني

أستاذ في الطب الباطني

السيد

س. قدوري

أستاذ في الطب الباطني

السيد

ر. بوشنتوف

أستاذ في أمراض الرئة والتدرن

السيد

ز. شهي

أستاذ في الأمراض التعفنية

السيد

أ. بوحميدي

أستاذ في الأمراض الجلدية