



# *ABBREVIATIONS*



%	: Pourcentage.
ScS	: Sclérodémie systémique
SCL	: Sclérodémie systémique cutanée limitée
SCD	: Sclérodémie systémique cutanée diffuse
OMS	: Organisation mondiale de la santé
Rx	: Radiographie
bpm	: battements par minute
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
CPK	: Créatine phosphate kinase
LDH	: Lactico-déshydrogénase
LEAD	: Lupus érythémateux aigu disséminé
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
APS	: Antipaludéens de synthèses



*PLAN*

INTRODUCTION.....	01
PATIENTS & METHODE.....	04
I. Patients :.....	05
1. Type d'étude :.....	05
2. Population cible :.....	05
II. Méthode d'étude :.....	06
1. Collecte de données :.....	06
2. Définitions :.....	07
3. Analyse statistique .....	08
RESULTATS.....	09
I. Profil épidémiologique :.....	10
1. Fréquence hospitalière:.....	10
2. Sexe :.....	11
3. Age :.....	12
4. Antécédents :.....	12
II. Données de l'histoire de la maladie .....	13
1. Motif de consultation :.....	13
2. Délai moyen de diagnostic :.....	13

3. Durée de l'évolution:.....	14
III. Types d'atteintes :.....	14
1. Atteinte cutanée:.....	14
2. Atteinte muqueuse:.....	18
3. Atteinte digestive.....	18
4. Atteinte cardio-pulmonaire.....	20
5. Atteinte rénale.....	23
6. Atteinte ostéo-articulaire.....	24
7. Atteinte musculaire.....	25
8. Atteinte neurologique.....	25
9. Atteinte thyroïdienne.....	25
IV. Sclérodémie & maladies auto-immunes :.....	25
V. Etude biologique :.....	26
VI. Etude histologique :.....	28
1. Biopsie cutanée.....	28
2. biopsie salivaire :.....	28
3. Biopsie musculaire.....	28
VII. Modalités thérapeutique.....	28
VIII. Aspects évolutifs & pronostiques.....	30

DISCUSSION.....	32
I. Historique :.....	33
II. Physiopathologie de la sclérodermie :.....	35
III. Profil épidémiologique :.....	42
1. Fréquence et prévalence :.....	42
2. Sexe :.....	43
3. Age :.....	44
IV. Types d'atteintes :.....	44
1. Manifestations dermatologiques:.....	45
2. Manifestations muqueuses :.....	49
3. Manifestations digestives :.....	50
4. Manifestations cardio-pulmonaires :.....	52
5. Manifestations rénales :.....	56
6. Manifestations ostéo-articulaires :.....	58
7. Manifestations musculaires.....	59
8. Manifestations nerveuses.....	59
9. Manifestations oculaires.....	60
V. Etude biologique :.....	60

VI. Maladies auto-immunes associées .....	63
VII. Cancers et sclérodermie .....	65
VIII. Situations particulières.....	66
1. Sclérodermie et grossesse .....	66
2. Sclérodermie de l'enfant .....	67
IX. Modalités thérapeutiques.....	67
1. Traitement du phénomène du Raynaud et des ulcères digitaux.....	68
2. Traitement de la pneumopathie interstitielle.....	74
3. Traitement de l'HTAP.....	78
4. Traitement de l'atteinte digestive.....	82
5. Traitement de l'atteinte articulaire.....	82
6. Prise en charge chirurgicale.....	83
7. Règles hygiéno-diététiques.....	84
X. Evolution et pronostic .....	85
1. Evolution .....	85
2. Valeur pronostic de l'étude des signes cutanés.....	86
3. Complications infectieuses.....	86
4. Surveillance.....	87
5. Mortalité.....	87

CONCLUSION .....	89
ANNEXES .....	92
RESUMES .....	102
BIBLIOGRAPHIE .....	106





# *INTRODUCTION*



La sclérodémie systémique (ScS) est une connectivite multisystémique du tissu conjonctif qui atteint les petites artérioles, les micro-vaisseaux et le tissu interstitiel, entraînant une fibrose et une oblitération vasculaire [1]. La rigidité cutanée représente une manifestation clinique majeure de la maladie et l'atteinte fonctionnelle d'organe vitaux conditionne souvent son pronostic [2, 3]. La sclérodémie touche toutes les populations avec des variations interethniques et géographiques [4, 5]. Elle affecte environ 4,5 à 30 personnes/million d'habitants/an [6].

Elle est connue depuis l'Antiquité, puisque Hippocrate et Galien en auraient rapporté quelques observations. Mais c'est au XIXème siècle qu'apparaît pour la première fois, dans la littérature médicale, le terme de sclérodémie. Cette affection est caractérisée par des anomalies de la matrice extra-cellulaire conduisant à une production excessive de collagène, à des altérations micro-vasculaires et à une activation anormale du système immunitaire. [1]

La physiopathologie de la ScS est à ce jour mal élucidée, de mécanisme complexe et probablement plurifactoriel. [6] Sur un terrain génétiquement prédisposé, interviendraient un certain nombre de facteurs exogènes.

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 sclérodermies systémiques (ScS) diffuses ou limitées, dont les atteintes viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital, et qui feront l'objet de notre travail.

Cliniquement, une sclérose cutanée plus ou moins étendue associée à un syndrome de Raynaud (SR) en est la manifestation la plus précoce et la plus fréquente.

Cependant, ce sont les atteintes viscérales sous jacentes (pulmonaires, cardiaques, rénales, digestives, articulaires...) qui en font toute sa gravité, et qui sont à l'origine d'une morbi-mortalité accrue. En raison de son pronostic vital et fonctionnel particulièrement péjoratif, la ScS a une place à part au sein des connectivites. L'identification précoce des facteurs pronostiques de cette maladie constitue un enjeu majeur en vue d'améliorer la prise en charge et la survie de ces patients.

A l'heure actuelle, il existe peu de données épidémiologiques concernant la ScS, en raison de sa rareté, de la difficulté à poser le diagnostic et de la grande variabilité des manifestations cliniques et de leur sévérité. Ainsi, il nous est apparu intéressant d'analyser les observations de ScS colligées dans les services de Dermatologie et de Médecine Interne du CHU Mohamed VI de Marrakech durant la période allant du janvier 2002 au décembre 2010 afin de tracer le profil épidémiologique, clinique, histologique, biologique, thérapeutique et évolutif des différents types de sclérodémie systémique (limitée et diffuse).



*PATIENTS ET METHODES*



## **I. Patients**

### **1. Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive en étudiant les dossiers des patients suivis pour une sclérodermie systémique, dans les services de Dermatologie et de Médecine Interne du CHU Mohamed VI.

### **2. Population cible**

Pour cette enquête, nous avons réalisé un questionnaire à remplir après consultation des différents dossiers médicaux (Annexe 1).

L'étude s'est effectuée sur des dossiers datant de Janvier 2002 à Décembre 2010.

On a retenu 28 dossiers ; dont 12 dossiers en Dermatologie et 16 en Médecine Intene.

Le diagnostic de sclérodermie systémique a été retenu sur l'existence d'un critère majeur ou de deux critères mineurs, dont la sclérodactylie, de l'American College of Rheumatology (ACR) (tableau 1).

**Tableau1: Critères diagnostiques de la sclérodermie systémique de l'ACR**

<u>Critère majeur</u>	- Infiltration cutanée proximale
<u>Critères mineurs</u>	- Sclérodactylie - Ulcération ou cicatrices pulpaire - Fibrose pulmonaire des deux bases

Pour préciser le type de la Sclérodémie systémique (limitée ou diffuse), on a inspiré de la classification de 2001 de Leroy et al. (Annexe 2).

## **II. Méthode d'étude**

### **1. Collecte de données**

Pour tous les patients, nous avons utilisé une feuille de recueil de données. Cette liste a été établie après recherches bibliographiques effectuées sur PUBMED et utilisation d'ouvrages de référence.

Pour tous les patients nous avons recherché:

- Les données démographiques : sexes, âge, profession.
- Le type de maladie: sclérodémie systémique diffuse (SCD) ou limitée (SCL) d'après la classification de 2001 de Leroy *et al.*
- Les antécédents.
- L'âge d'apparition des premiers symptômes, et le délai de survenue des complications.
- Le type de complications apparu en fonction du type de Sclérodémie: cutanées, digestives, cardiaques, pulmonaires et ostéo-articulaires.
- La présence d'auto-anticorps: Anticorps anti-nucléaires totaux, anti-Sc170, anticentromères.
- Les examens biologiques (NFS, VS, protéinurie de 24h...).

- La biopsie cutanée avec étude anatomopathologique (aussi biopsies musculaires et glandulaires en fonction de l'orientation)
  
- Examens radiologiques (Rx thorax, Rx des mains...).
  
- La présence ou non de maladies auto-immunes associées: Thyroïdite auto-immune, Cirrhose biliaire primitive(CBP), Syndrome de Gougerot-Sjôgren (SGSJ), Maladie de Biermer, Polyarthrite Rhumatoïde(PR),...
  
- La survenue de cancers pulmonaires et/ou digestifs ou autres.
  
- La thérapeutique adaptée, l'évolution et les complications du traitement.

Le bilan préthérapeutique demandé chez les patients comportant une radiographie du thorax, un examen cytobactériologique des urines (ECBU), une fonction rénale (urée, créat) une glycémie et un examen ophtalmologique (FO).

La surveillance des patients: clinique (la tolérance du traitement, l'examen dermatologique et l'examen général), biologique (numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, protéinurie) et ophtalmologique (examen de la vision des couleurs et FO).

## **2. Définitions**

Lors de notre recueil de données, nous avons déterminé certains termes selon les définitions suivantes:

- Manifestations digestives hautes:

présence de reflux gastro-oesophagien et/ou œsophagite et/ou gastrite et/ou dysphagie.

- Fibrose pulmonaire:

terme déterminé sur des données d'EFR et TDM avec atteinte du parenchyme pulmonaire quel qu'en soit le stade.

- Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP):

terme déterminé sur des données échocardiographiques avec une Pression Artérielle Pulmonaires (= PAP) >40 mmHg.

- Thyroïdite auto-immune:

définie par la présence d'Ac anti-Thyroïdiens (Ac anti-Thyroglobuline et/ou Ac anti-Récepteurs à la TSH et/ou Ac anti-Thyropéroxydase).

- Syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS):

définie par la présence d'Ac anti-SSa et anti-SSb, associée à une sécheresse buccale et /ou oculaire.

- Polyarthrite Rhumatoïde (PR):

définie par la présence de Facteur Rhumatoïde (FR) et/ou d'Ac anti-peptides citrullinés.

- Cirrhose Biliaire Primitive (CBP):

définie par la présence d'Ac anti-mitochondries.

### **3. Analyse statistique :**

Le traitement des données relevées a été enregistré sous le logiciel Microsoft Excel.





# *RESULTATS*

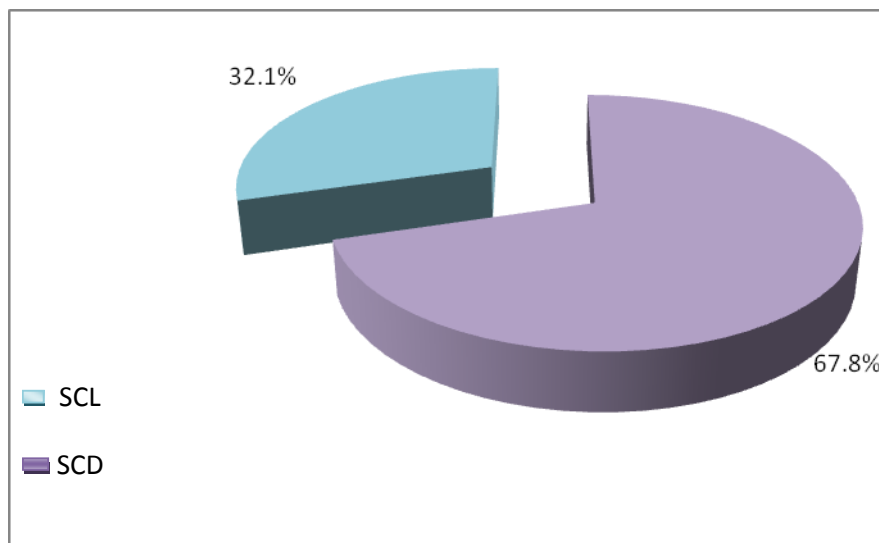


## I. Profil épidémiologique :

### 1. Fréquence hospitalière:

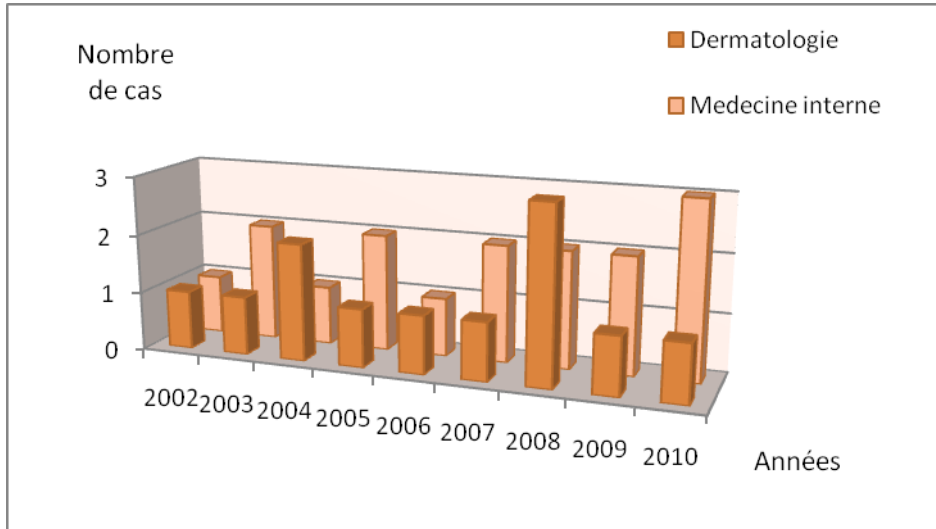
Nous avons colligé 28 cas de sclérodémie systémique, dont 12 cas en de Dermatologie ce qui représente 0.8% de la totalité des hospitalisations ; et 16 cas en Médecine Interne ce qui représente 0.6% de la totalité des hospitalisations.

Sur 28 patients, 9 ont été atteints de Sclérodémie systémique Cutanée Limitée (SCL) soit 32.1% de SCL, et 19 ont été atteints de Sclérodémie systémique Cutanée Diffuse (SCD) soit 67.8% de SCD (Figure 1).



**Figure 1. Répartition de la ScS**

Le nombre de cas/an/service était le suivant: (Figure 2)

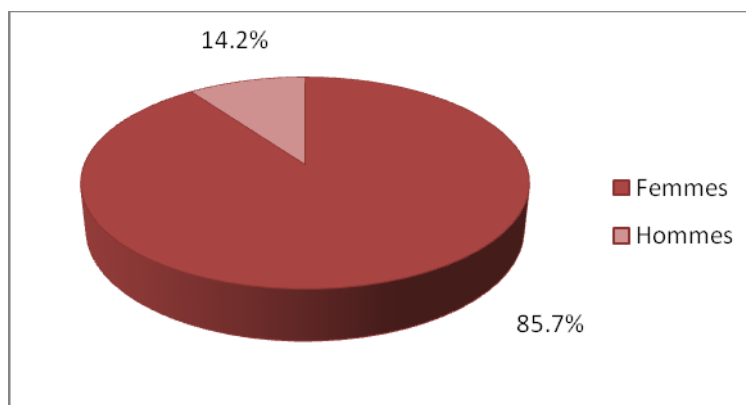


**Figure 2 : Nombre de cas/an/service**

## 2. Sexe :

Sur 28 patients de l'étude, il y avait 24 femmes (soit 85.7% de femmes) et 04 hommes (soit 14.2% d'hommes) (Figure 3).

Avec un sexe ratio de : pour la SCL: environ 6 femmes atteintes pour 1 homme ; et pour la SCD: 4 femmes atteintes pour 1 homme.

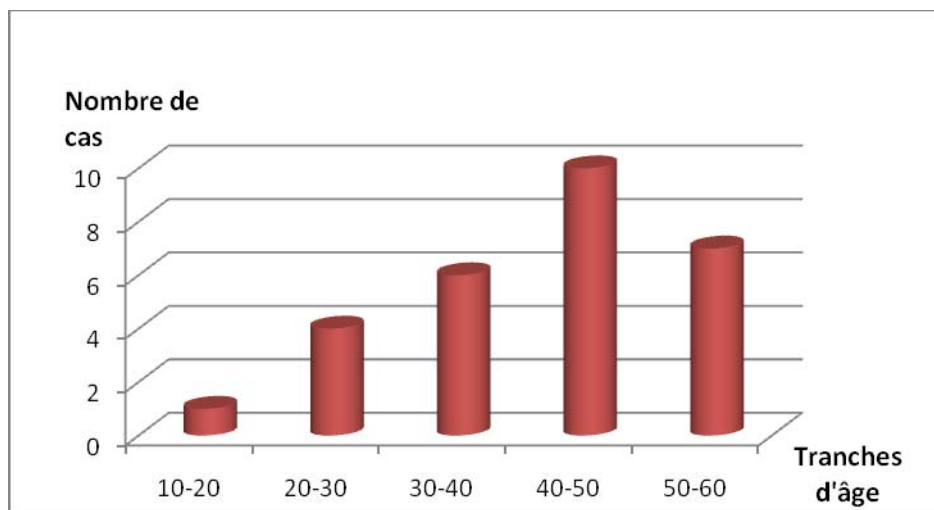


**Figure 3: Répartition selon le sexe**

### 3. Age :

L'âge global moyen des premiers signes (SCD et SCL cumulées) était de 39 ans avec des extrêmes de 12 et 58 ans. Un patient était âgé de moins de 16 ans et 6 patients étaient âgés de plus de 50 ans.

La répartition par tranche d'âge a montré un pic de fréquence entre 40 et 50 ans (Figure4).



**Figure 4.**Tranches d' âge

Selon le type de ScS, l'âge moyen des premiers signes se situe à 41.1 ans pour la SCL et à 40.6 ans pour la SCD.

### 4. Antécédents :

Nous avons noté:

- une contraception orale oestroprogestative chez 5 patientes ; sa durée allait de 3 mois à 18 ans avec une moyenne de 7,67 ans ;

- une fausse couche (avortement précoce) dans un cas ;
- aucune grossesse durant la pathologie ;
- neuf femmes ménopausées.
- une Récto–colite ulcéro–hémorragique chez une femme ;
- deux hommes diabétiques sous insuline dont un cortico–induit.
- un cas VIH positive;
- aucun cas similaire familial.

## **II. Données de l’histoire de la maladie**

### **1. Motif de consultation**

Le motif de consultation a été dans tout les cas une atteinte cutanée évocatrice d’une sclérodermie systémique, associé à des arthralgies inflammatoires dans 6 cas ; ce qui représente 21.4 % des cas.

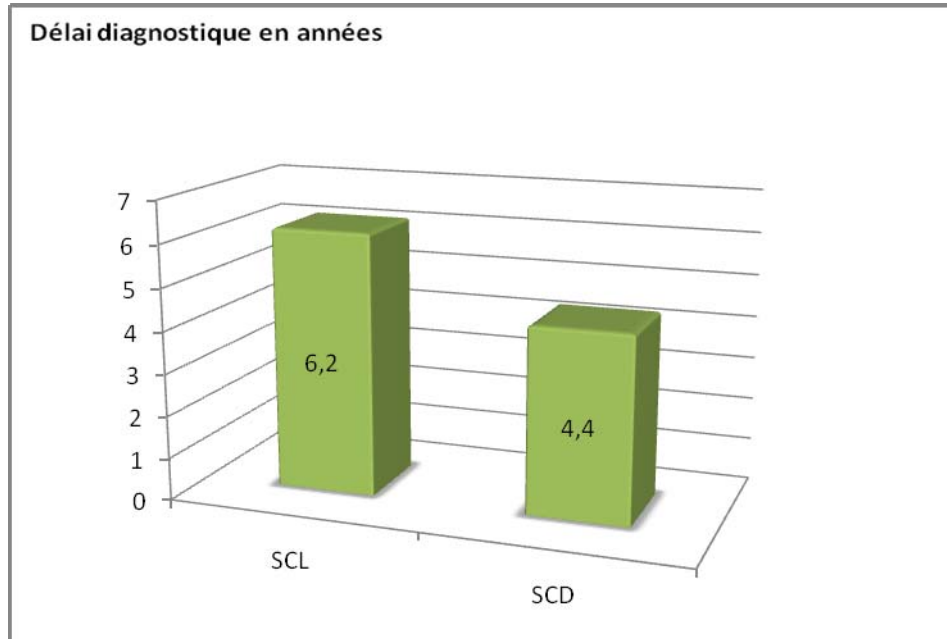
### **2. Délai moyen diagnostique**

Le délai diagnostique se définit comme la différence de temps en années entre l’apparition des premiers symptômes et l’établissement du diagnostic.

Le délai diagnostique global (SCD et SCL cumulées) est de 6.3 ans.

Selon le type de sclérodermie systémique (ScS), le délai diagnostique est de 6.2 ans pour la SCL et de 4.4 ans pour la SCD (Figure 5).

On remarque un délai diagnostique plus long pour la SCL.



**Figure 5 : Délai moyen diagnostique de SCL et SCD**

### **3. Durée d'évolution**

Elle variait de 1 mois à 20 ans avec une moyenne de 4,67 ans.

## **III. Types d'atteintes :**

### **1. Atteinte cutanée :**

Le tableau 2 résume les principales représentations dermatologiques observées chez la population étudiée.

L'atteinte cutanée était constante (100%). elle était répartie en :

- forme cutanée limitée (SCL) : 9 cas soit 32.1%.
- forme cutanée diffuse (SCD) : 19 cas soit 67.8%.

Les principales manifestations cutanées étaient :

- La sclérodactylie était quasi constante dans notre étude : 26 patients soit 92.8%, il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente.
- Le syndrome de Raynaud a été constaté chez 25 des patients (Figure8).
- La sclérose cutanée a été retrouvée chez 22 patients (Figure7), localisée principalement au niveau des mains, du visage et de l'avant bras.
- La limitation de l'ouverture de la bouche était constatée chez 9 patients soit 32.1%.
- La calcinose sous cutanée était notée chez 5 patients soit 17.8%, elle siégeait essentiellement au niveau des mains et des doigts.
- Les ulcérations (et/ou cicatrices) pulpaire ont été retrouvées chez 10 patients soit 35.7% (Figure 6).
- Les télangiectasies étaient présentes chez 11 patients soit 39.2%. Elles étaient retrouvées surtout au niveau des mains et du visage.
- Le syndrome de CREST (associant calcinose sous cutanée, phénomène de Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies) a été noté chez 8 patients soit 28.5%.

Selon le type de la SCS, la répartition des manifestations dermatologiques est résumée dans tableau 3.

**Tableau 2 :** Manifestations dermatologiques de la ScS (SCL et SCD)

Manifestations dermatologiques	Nombre (28)	%
Syndrome de Raynaud	25	89.2
Sclérodactylie	26	92.8
Sclérose cutanée	22	78.5
Limitation de l'ouverture de la bouche	9	32.1
Calcinose sous cutanée	5	17.8
Ulcérations et/ou cicatrices pulpaies	10	35.7
Télangiectasies	11	39.2
syndrome de CREST	8	28.5
Alopécie cicatricielle diffuse	2	7.1

**Tableau 3.** Manifestations dermatologiques selon le type de la ScS

Manifestations dermatologiques	SCL %	SCD %
Sclérodactylie	88.8	93.7
Syndrome de Raynaud	77.7	93.7
Sclérose cutanée	55.5	87.5
Calcinose sous cutanée	33.3	12.5
Ulcérations et/ou cicatrices pulpaies	66.6	25
Télangiectasies	43.7	44.4





**Figure 6** : Ulcérations pulpairees avec destruction des phalanges distales



**Figure 7** : Acrosclérose avec déformation phalangienne





**Figure 8 : Phénomène de Raynaud avec sclérose distale**

## **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 9 patients soit 32.1%.

## **3. Atteintes digestives :**

L'atteinte digestive dans notre étude était estimée à 74.6%.

### **3.1 Signes fonctionnels :**

- Le reflux gastro-œsophagien (RGO) était présent chez 73% des patients.
- La dysphagie a été remarquée chez 23%.

- Un trouble du transit (constipation/diarrhée) était présent dans 17.8% des cas.

### 3.2. Explorations digestives :

Le tableau 6 résume les différentes atteintes digestives.

#### 3.2.1. Manométrie œsophagienne :

Elle était réalisée chez 7 patients objectivant une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) dans 57.1% des cas (tableau 4)

**Tableau 4.** Hypotonie du SIO au cours de la ScS

Type de la ScS	N*/N**	%
SCD	3/4	75
SCL	1/3	33.3

N\* : Nbre de patients présentant une hypotonie du SIO/ N\*\* : Nbre de patients testés

#### 3.2.2. Fibroscopie oeso-gastro-doudénale (FOGD)

La FOGD était réalisée chez 17 patients dont 13 ont été atteints d'une SCD et 4 d'une SCL (tableau 5).

**Tableau 5.** Anomalies endoscopiques au cours de la ScS

Type de la ScS	N*/N**	%
SCD	7/13	53.8
SCL	3/4	75

N\* : Nbre de patients présentant une oesophagite (grade I ou II)

N\*\* : Nbre de patients testés

Donc une œsophagite (grades I ou II) recherchée par FOGD était retrouvée dans 58.8% des cas.

**Tableau 6. Atteintes digestives au cours de la Scs**

Types de ScS	Hypotonie du SIO (manométrie)	Œsophagite grade I ou II (FOGD)
SCD	3/4 (75%)	7/13 (53.8%)
SCL	1/3 (33.3%)	3/4 (75%)

#### 4. Atteinte cardio- pulmonaire :

Selon notre étude l'atteinte cardio-pulmonaire a été retrouvé chez 22 patients soit 78.5%.

##### 4.1. Signes fonctionnels

Une dyspnée d'effort (surtout stades II et III selon la classification N.Y.H.A) était notée chez 18 patients dont 5 ont été atteints d'une SCL (soit 55.5%) et 13 d'une SCD (soit 68.2%).

*Rapport-gratuit.com*   
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

##### 4.2. Signes physiques :

- Au cours de la SCL :

Un souffle systolique au foyer aortique (2/6) chez un patient.

- Au cours de la SCD :
  - Râles crépitants chez 4 patients,
  - Eclat du B2 au foyer pulmonaire chez 3 patients,
  - Souffle d'insuffisance mitrale et tricuspidiennne chez un patient.

#### **4.3. Explorations cardio-pulmonaires :**

Le tableau 7 résume les différentes atteintes cardio-pulmonaires

##### **4.3.1. Radiographie du thorax :**

Elle a été réalisée chez 16 patients présentant une SCD : on a noté un syndrome interstitiel basal bilatéral chez 11 patients (68.7%) (Figure 9).

Parmi 7 patients atteints de SCL, 4 ont présentés aussi un syndrome interstitiel basal bilatéral (57.1%).

##### **4.3.2. Electrocardiogramme (ECG) :**

L'ECG était réalisé chez 11 patients atteints d'une SCD objectivant chez 2 entre eux une tachycardie sinusale à 100 bpm avec un trouble de repolarisation soit 18.1%.

##### **4.3.3. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :**

Elle a été réalisée chez 14 patients atteints de SCD, 9 ont présenté un syndrome restrictif modéré à sévère (64.2%).

Parmi 5 patients atteints de SCL, on a noté aussi un syndrome restrictif chez 3 patients soit 60%.

##### **4.3.4. Echocœur/Doppler :**

Il était réalisé chez 15 patients ayant une SCD, 5 ont présenté une Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP), modérée à sévère, soit 33.3% (avec un cas de polyvalvulopathie rhumatismale).

Parmi 5 patients atteints de SCL, on a noté aussi une HTAP chez 1 patient soit 20%.

**4.3.5. Tomodensitométrie thoracique (TDM) :**

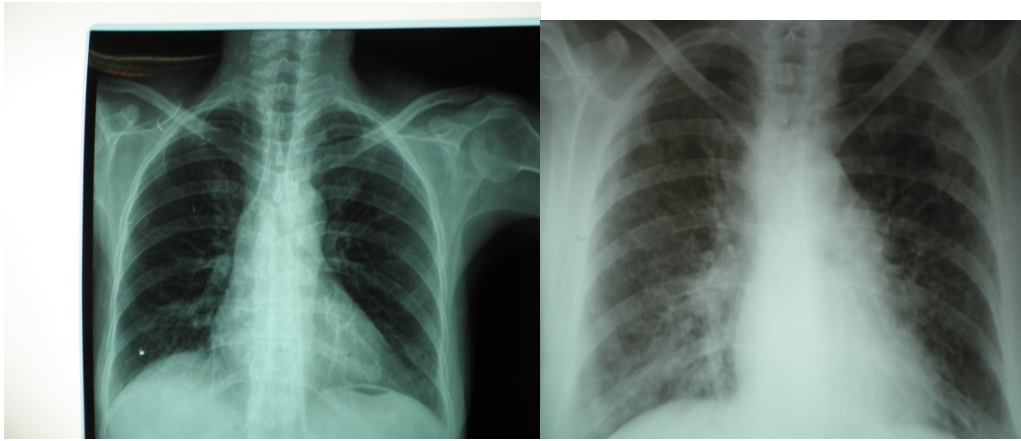
Elle a été réalisée chez 5 patients atteints de SCD, 3 ont présenté une fibrose pulmonaire des bases (60%) (Figure 10).

Parmi 4 patients atteints de SCL, on a noté aussi une fibrose pulmonaire chez 1 patient soit 25%.

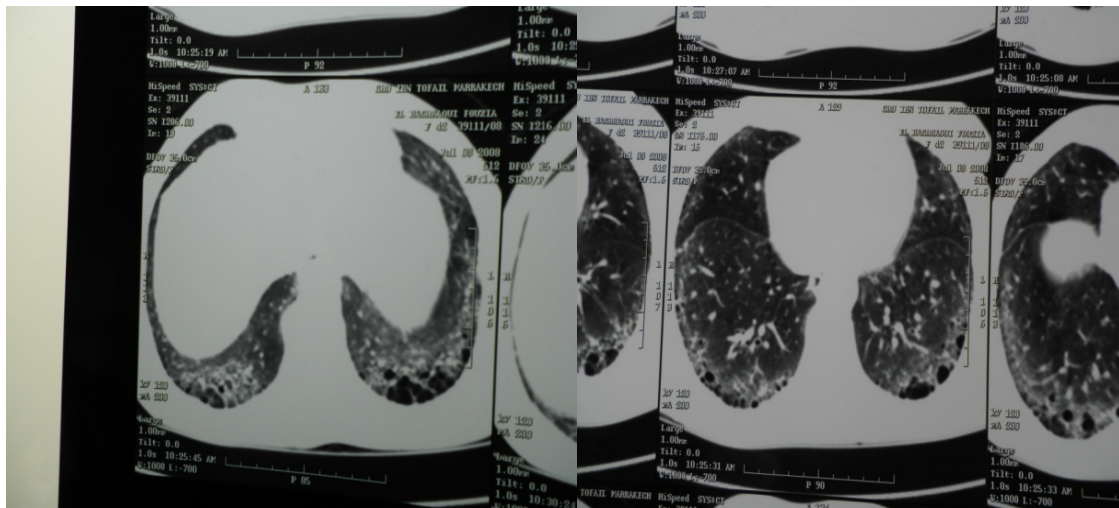
**Tableau 7. Atteintes cardio-pulmonaire au cours de la ScS**

Types de ScS	SCD	SCL
Syndrome interstitiel ( Rx thorax) N*/N**	11 /16 (68.7%)	4 /7 (57.1%)
Tachycardie + trouble repolarisation (ECG)	2 /11 (18.1%)	-
Syndrome restrictif (EFR)	9 /14 (64.2%)	3 /5 (60%)
HTAP (echocoeur)	5 /15 (33.3%)	1 /5 (20%)
Fibrose pulmonaire (TDM)	3 /5 (60%)	1 /4 (25%)

(N\* : nombre de patients positifs pour le test. N\*\* : nombre de patients testés)



**Figure 9 :** Syndrome interstitiel diffus aux deux champs pulmonaires



**Figure 10 :** Fibrose pulmonaire des bases

## 5. Atteinte rénale (tableau 8)

Sur le plan rénal, la protéinurie était positive dans 15 % des cas (tous atteints de SCD), ses valeurs étaient comprises entre 0,17 et 0,30. L'urée et la créatinine sanguines étaient normales dans tous les cas ainsi que le compte d'Addis.

**Tableau 8.** Atteinte rénale au cours de la ScS

Test	N*/N**	%
Protéinurie	3/20	15%
Compte d'Addis	0/11	0
Urée-créatinine	0/22	0

N\*: nombre de patients positifs pour le test. N\*\*: nombre de patients testés

## 6. Atteinte ostéo-articulaire :

Le pourcentage global des manifestations ostéo-articulaires sur l'ensemble de l'étude, quel que soit le type d'atteinte, était de 60%.

### 6.1. Signes fonctionnels :

On a noté la présence de polyarthralgies d'allure inflammatoire touchant les petites et grosses articulations.

### 6.2. Signes physiques :

Une synovite a été noté chez 4 patients soit 14.2% et des déformations articulaires surtout au niveau des mains chez 2 patients soit 7.1% (en rapport avec la polyarthrite rhumatoïde).

### 6.3. Signes radiologiques :

Sur le plan radiologique, des radiographies des mains ont été demandées chez 16 patients objectivant des anomalies (à type de : destruction phalangienne, géodes,



déminéralisation diffuse, pincement de l'interligne, calcification sous cutanée) chez 6 patients soit 37.5%.

## **7. Atteinte musculaire :**

### **7.1. Signes fonctionnels :**

Des myalgies spontanées ou provoquées ont été notées chez 6 patients soit 21.4%.

### **7.2. Enzymes musculaires :**

Les enzymes musculaires (CPK, ALDOLASE, LDH), demandées chez 6 patients, ont été élevées chez 2 patients soit 7.1%.

### **7.3. Électromyogramme (EMG) :**

Il a été réalisé chez 3 patients (dont 2 atteints de SCD) objectivant 2 cas de syndrome myogène et un cas de polyneuropathie sensitive.

## **8. Atteinte neurologique :**

On a noté une névralgie faciale (les 3 branches) dans un cas.

## **9. Atteinte thyroïdienne :**

On a noté la présence d'un goitre multi-nodulaire chez 3 patients (10.7%) dont 2 ont été atteints de SCD.

## **IV. Sclérodémie systémique et maladies auto-immunes :**

Le tableau 9 résume les différentes associations auto-immunes

- Neuf patients avaient une association SSc– Syndrome de Gougerot–Sjôgren (SdGSJ) soit 32.1%. Ce syndrome a été retenu sur la présence d'un syndrome sec subjectif oculaire (xérophtalmie) ou buccal (xérostomie) et la biopsie des glandes salivaires accessoires.
- Deux cas de SSc–Polyarthrite Rhumatoïde (PR) soit 7.1%,
- Trois cas de SSc–Thyroidite auto–immune (10.7%),
- Deux cas de SSc–Dermatomyosite (7.1%),
- Un cas de SSc–Lupus Erythémateux Aigu Disséminé (LEAD) soit 3.5%.

**Tableau 9** : les principales maladies auto-immunes associées à la ScS.

Maladies autoimmunes	%
Sd GSJ	32.1
Thyroidite auto–immune	10.7
Dermatomyosite	7.1
PR	7.1
LEAD	3.5

## V. Etude biologique :

Les tableaux 10 et 11 résument les principales anomalies biologiques au cours de la ScS.

- Un syndrome inflammatoire a été retrouvé chez 16 patients soit 76.1%.

- Une anémie essentiellement normochrome normocytaire a été notée chez 3 patients soit 10.7%.
- Sur le plan immunologique, on a noté des anticorps anti-nucléaires (ANN) chez 15 patients (60%).
- Les anticorps anti-SCL 70 ont été notés chez 8 patients (33.3%).
- Les anticorps anti-DNA natifs ont été retrouvés chez 2 patients (20%).
- Une lymphopénie a été notée chez 4 patients (14.2%).

**Tableau 10.** Anomalies biologiques et immunologiques au cours de la ScS

Test	N*/N**	%
Anémie normochrome normocytaire	3/28	10.7
Lymphopénie	4/16	25
Thrombopénie	2/28	7.1
VS accélérée	16/21	76.1
Protéinurie	3/20	15
ANN	15/25	60
Anticorps anti DNA natif	2/10	20
Anticorps anti SSA	2/6	33
Anticorps anti SSB	1/5	20
Anticorps anti-SCL70	8/24	33.3

(N\* : nombre de patients positifs pour le test. N\*\* : nombre de patients testés)

**Tableau 11.** Anomalies immunologiques selon le type de ScS

Types de ScS	<u>Anticorps anti nucléaires</u> */**	<u>Anticorps anti-Scl70</u>
SCD	9/14 (64.2%)	6/14 (42.8%)
SCL	6/8 (75%)	2/6 (33.3%)

(\*: nombre patients positifs pour le test. \*\*: nombre de patients testés)

## **VI. Etude histologique :**

### **1. Biopsie cutanée :**

La biopsie cutanée a été faite chez 6 patients (21.4%) montrant des remaniements inflammatoires lymphocytaires du réseau collagène en faveur de la SSc.

### **2. Biopsie salivaire :**

Elle a été faite chez 7 patients (25%) objectivant une sialadénite chronique en faveur d'un syndrome sec.

### **3. Biopsie musculaire :**

Elle a été faite chez 3 patients (10.7%) objectivant des myosites inflammatoires.

## **VII. Modalités thérapeutiques :**

Le tableau 12 résume les principaux médicaments prescrits au cours de la ScS.

*Bilan préthérapeutique:* nous n'avons pas noté d'infections urinaires, les radiographies du thorax et l'examen de la vision des couleurs étaient normal dans tous les cas.

Selon notre étude, 25 patients sur 28 (89.2%) ont reçu une corticothérapie générale à la posologie de 0.5–1 mg/kg/j. Une dégression a été établie sur plusieurs mois pour tous les patients avec une dose journalière de 7.5 à 15mg/j.

On a noté que 18 patients sur 28 (64.2%) ont reçu de la Colchicine (1cp/j).

Dans le cadre du phénomène du Raynaud, la prescription des Inhibiteurs calciques ( la nifédipine) a été noté chez 42.8% des patients.

Les inhibiteurs de la pompe à proton, dans le cadre du reflux gastro-œsophagien, ont été prescrit chez 53.5% des à raison de 20 à 40 mg/j. Cette dernière posologie était souvent nécessaire.

On a noté la prescription d'un traitement digitalo-diurétique, anticoagulant (AVK) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez 14.2% des patients dans le cadre de l'HTAP.

Le Cyclophosphamide ( Endoxan) a été utilisé chez 8 patients (28.5%). La moyenne d'hospitalisation pour des bolus de Cyclophosphamide était de 4.

Les Antipaludéens de synthèse (Nivaquine) ont été prescrits chez 3 patients (10.7%).

**Tableau 12:** Modalités thérapeutiques au cours de ScS.

Traitement	%
Corticothérapie générale	89.2
Colchicine	64.2
Inhibiteurs calciques (la nifédipine)	42.8
Cyclophosphamide	28.5
APS (nivaquine) et corticothérapie générale	10.7

### VIII. Aspects évolutifs et pronostiques :

Sur 28 patients, 8 patients ont été perdus de vue (soit 28.5%).

Vingt (20) patients ont été vus régulièrement en consultation avec un suivi moyen de 10 mois.

Parmi les 20 patients, 10 cas (50 %) ont bien répondu aux traitements instaurés (rémission complète). Nous avons noté une persistance de lésions (rémission incomplète) dans 7 cas (35 %) dont 5 étaient atteints de SCD.

Une patiente a un recul évolutif supérieur à 8 ans (SSc diagnostiquée dès l'an 2002), une autre a un recul évolutif supérieur à 5 ans et 11 patients ont un recul évolutif supérieur à 3 ans (39.2%).

Le recul évolutif moyen calculé était de 5.7 années.

Les effets secondaires liés à la corticothérapie étaient : un diabète cortico-induit (2 cas), une ostéopénie du rachis et du col fémoral à -1.5 (un cas).

Durant le suivi des patients, on a noté l'aggravation de l'atteinte respiratoire (dyspnée, gasps, cyanose) chez un patient présentant un syndrome de chauvechement SSc-Dermatomyosite nécessitant une hospitalisation en service de Réanimation pour stabilisation.

Une nécrose digitale est survenue chez un cas (SCD) avec discussion de prise en charge chirurgicale.

On a noté aussi un cas d'HTAP sévères (PAP systolique à 90 mmhg) avec poly-valvulopathies rhumatismales (RM très serré, IM) et un autre modéré bien contrôlés sous traitement Digitalo-Diurétique et Anticoagulant.

Un cas de SSc associé à une épilepsie tonico-clonique généralisée a été marqué par la survenue de céphalées intenses avec baisse de l'acuité visuelle et un syndrome tétra-pyramidal à l'examen clinique. Une IRM faite a objectivé une discrète atrophie cortico-sous-corticale.



# *DISCUSSION*





## I. Historique

De nombreux auteurs [7] décrivent, depuis des temps très anciens des cas de sujets atteints de dermatoses compatibles avec le diagnostic de sclérodémie : HIPPOCRATE (460–370), GALEN (131–201) qui parlent de « blanche pâleur, de dureté et épaissement de la peau, de la difficulté à se réchauffer » ou encore de DIEMERBROEK (1673) qui parle d'une « femme dont la peau était dure comme la membrane tendue d'un tambour de guerre ».

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

Il faut attendre 1847 pour que le Dr.ELIE GINTRAC, professeur de clinique de l'école de médecine de Bordeaux, crée le terme de sclérodémie qui ; dit-il, « ne serait être confondue avec le sclérœdème aigu ».

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

- ADDISON , en 1854, parle de la sclérodémie localisée ou circonscrite, qu'il nomme « vraie kéloïde ».
- ERASMUS WILSON, en 1857, parle de « Morphée » qui, pour lui, est un vestige de la Lèpre, modifiée par le climat ou la transmission héréditaire.

- RAYNAUD, en 1865, décrit des phénomènes vasculaires particuliers : « dans l'espace d'une heure, on voit les doigts changer de plusieurs fois de couleurs, celle qui domine est une teinte d'une gris vert pâle. Mais par moment, par exemple le matin, lorsque le malade vient de se laver, ou sous l'influence du froid, les mains et les poignets prennent une couleur noirâtre, que le malade compare, avec un peu d'exagération sans doute à la couleur de son habit ».
- H.WEBER, en 1878, décrit la calcinose accompagnant cette affection.
- MONRO revoit en 1899, 180 cas de syndrome de Raynaud, et retrouve une tendance plus ou moins marquée à la sclérodémie chez 13 malades, toutes, des femmes.
- BUSHKE, en 1900, décrit une sclérodémie.

Mais la plupart des auteurs de cette époque considère la sclérodémie comme une maladie strictement cutanée et de bon pronostic.

La première partie du XXème siècle va voir se multiplier les publications sur les formes systémique de la sclérodémie systémique :

- THIBIERG et WEISSENBACH, en 1910, décrivent pour la première fois les lésions articulaires rencontrées dans la ScS.
- MATSUI en 1924, décrit pour la première fois des atteintes viscérales, que reprendront en 1941 MURPHY, KRAININ et GERSON pour les

poumons, en 1943 WEISS, STEAD, WARREN et BAILEY pour le cœur, en 1944 HALE et SCHATKZI pour le tractus gastro-œsophagien, en 1952 MOORE et SHEEHAN pour les reins.

C'est GOETZ, en 1945, qui propose le terme « Progressive Systemic Sclérosis » (PSS).

Ces dernières années ont vu se développer les études épidémiologiques, étiologiques, biochimiques, immunologiques, génétiques, histologiques et cliniques sur la sclérodémie.

En 1961, les statistiques de TUFFANELLI et WINKELMANN portant sur 727 malades, la création en 1967, par l'OMS, à l'hôpital COCHIN (Paris) du centre international de référence pour l'étude des maladies du tissu conjonctif ou tiendra le symposium de 1969. C'est cette année, que BARNETT et CONVENTRY essaieront de classer la sclérodémie [8] et qu'EMERIT analysera les anomalies chromosomiques de la sclérodémie [9]. Enfin RYCKEWAERT fera une mise à jour en 1974.

C'est dans les années 1970 que de nombreux auteurs vont se pencher sur l'analyse des cas de sclérodémies familiales.

## **II. Physiopathologie de la sclérodémie systémique**

La physiopathologie de la ScS, bien que toujours inexplicée, est probablement plurifactorielle. En effet, les patients atteints de cette maladie présentent tous des anomalies vasculaires, immunitaires et un dysfonctionnement des

fibroblastes.

Ces anomalies sont toutes liées les unes aux autres et conduisent finalement à l'activation des fibroblastes, responsable de la formation de la fibrose caractérisant la maladie.

## **1. Altérations vasculaires**

L'état actuel des connaissances ne permet pas de dire si ces altérations vasculaires sont primitives ou secondaires aux phénomènes auto-immuns.

L'apoptose des cellules endothéliales précède les signes cliniques et l'infiltration inflammatoire.

Des anticorps anti-cellules endothéliales sont détectés dans le sang des patients présentant des manifestations cliniques sévères.

Ces altérations endothéliales s'accompagnent d'un recrutement de cellules inflammatoires (par la sécrétion de chémokines), d'une coagulabilité accrue (par la sécrétion de facteurs pro-thrombotiques et par défaut de fibrinolyse), d'une vasoconstriction (par production d'endothéline-I) et d'une inhibition de l'angiogénèse malgré des taux sériques élevés de VEGF [10].

La libération de quantité élevée de VEGF pourrait constituer un mécanisme physiopathologique intervenant dans la dérégulation de l'angiogénèse au cours de la ScS [11].

La production d'endothéline-I par les cellules endothéliales contribue aussi à l'activation des fibroblastes [12].

De plus, les processus de vasculogénèse et de réparation des cellules endothéliales seraient déficients et ne pourraient compenser la diminution de l'angiogénèse [13].

En effet, la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en cellules endothéliales est altérée [14].

Plus tard, au stade de fibrose tissulaire, les cellules endothéliales exposées se différencient en myofibroblastes qui jouent un rôle dans la fibrinogénèse [15,16].

La souffrance des cellules endothéliales entraîne une microangiopathie qui se manifeste par des vasospasmes touchant à la fois les capillaires, les artères de petit calibre et les artérioles.

Ces vasospasmes, lorsqu'ils sont prolongés, entraînent une anoxie aggravant celle induite par la fibrose.

Ces anomalies microcirculatoires sont visibles à l'examen histologique et à l'examen capillaroscopique dès les stades initiaux de la maladie.

## **2. Anomalies immunitaires**

Il existe des infiltrats lymphocytaires T, de type CD4+, au sein des lésions précoces.

Aucun antigène n'a été identifié actuellement et l'équilibre phénotypique TH1 /TH2 varierait au cours de l'évolution de la sclérodémie [17].

Des taux élevés d'IL-4 et d'IL-13, cytokines stimulant la synthèse de collagène, sont retrouvés [18,19].

Il existe également une activation des lymphocytes B qui synthétisent des auto-anticorps [20] dirigés contre les antigènes de la topoisomérase I ou contre les antigènes protéiques liés à l'ADN du centromère, ou l'ARN polymérase III [21].

Enfin, plus récemment le rôle des lymphocytes TH17 et des mastocytes a été suggéré dans la fibrinogénèse de la ScS [22,23].

### **3. Anomalies de fibroblastes et altération du Tissu conjonctif**

Il existe une accumulation de sous-populations fibroblastiques qui synthétisent en excès du collagène de différents types, de la fibronectine et des protéoglycanes et qui se différencient en myofibroblastes.

Les mécanismes régulant l'extension et la diffusion de la fibrose aux autres organes ne sont pas connus [24].

Il a été montré une activation incontrôlée de la transcription du gène du procollagène et du *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) suite au recrutement et à la phosphorylation des protéines cytoplasmiques smad 2 et 3, puis smad 4, en l'absence d'expression de smad 7, élément inhibiteur de cette cascade de signalisation [25,26].

L'activation de cette voie de signalisation serait liée à la synthèse excessive de Transforming Growth Factor-13 (TGF-13) par les fibroblastes, les lymphocytes et les cellules endothéliales.

Le TGF-13 stimule la prolifération des fibroblastes et leur différenciation en myofibroblastes, les rend résistants à l'apoptose et augmente la synthèse de la matrice extra-cellulaire [27].

D'autres facteurs de transcription stimulant la synthèse de collagène I ont également été mis en évidence [28].

De plus, les fibroblastes de patients atteints de ScS synthétisent des chémokines et des cytokines (MCP-1, IL-1, IL-6, TNF13) qui favorisent la migration des lymphocytes dans le derme [29].

Ils produisent également de fortes quantités d'espèces réactives qui stimulent de façon autocrine les fibroblastes et la synthèse de collagène [30] et des métalloprotéinases impliquées dans la synthèse et la dégradation du collagène [31].

#### **4. Génétique et microchimérisme**

La ScS est une maladie plurifactorielle complexe où le rôle de la génétique a été suspecté et étudié ces dernières années.

Le risque relatif de ScS pour un apparenté atteint du 1<sup>er</sup> degré est proche de 13, pour les frères et sœurs le risque est estimé à 15 [32].

De plus, plusieurs polymorphismes ou variantes de certains gènes pourraient contribuer au risque de développer la maladie chez un individu.

Ainsi, des gènes «candidats» au développement de la ScS sont actuellement en cours d'étude et peuvent être divisés en 3 catégories:

– **les gènes des acteurs de la Fibrose** (Fibrilline 1 : FBN1, Fibronectine, Secreted Protein Acid and Rich in Cystein : SPARC, Collagène I et VIII, interleukine 1A).

Certains polymorphismes des gènes SPARC sont associés de façon significative à la ScS et semblent importants dans la genèse de la fibrose.

Des polymorphismes du gène FBN1 ont été décrits comme associés de façon significative au développement d'une ScS chez les indiens Américains Choctaws et chez les Japonais, cependant cette association n'a pas été retrouvée dans la population européenne [33–37].

– **Les gènes de la réponse immune** (HLA, Cytotoxic-T-lymphocyte associated protein 4, CD 86, IL 13 etc ).

La ScS est associée aux molécules HLA de type II dont le génotype varie selon l'ethnicité, le sexe (DQA1\*0501 chez les hommes) et surtout le type d'autoanticorps associé à la ScS anticorps antitopoisomérase I associés au groupage HLA [38–42].



– **les gènes des acteurs vasculaires** : VEGF

Les analogies entre la ScS et la réaction du greffon contre l'hôte ont aussi orienté les recherches vers l'existence d'un microchimérisme.

La persistance de cellules fœtales résiduelles de grossesses antérieures dans l'organisme maternel serait le facteur déclenchant la sclérodémie systémique [43].

Cependant cette hypothèse n'a pas été confirmée depuis et n'explique pas la survenue de cas de ScS chez les enfants, les hommes ou chez les femmes nullipares.

## 5. **Facteurs environnementaux** :

Plusieurs cas de ScS ont été rapportés suite à l'exposition professionnelle à certaines substances [44].

### 5.1. **Silice** :

Erasmus rapporte pour la première fois en 1957 la survenue de cas de ScS chez des ouvriers exposés à la silice (mines d'or). Cette association est appelée syndrome d'Erasmus.

Les cas de ScS survenus chez les patients exposés à la silice sont reconnus comme maladie professionnelle dans le cadre du tableau 25 bis.

Le risque relatif de développer une sclérodémie après exposition à la silice est de 25 [45].

Le temps moyen d'exposition nécessaire à l'apparition de la maladie varie de 14 à 28 ans.

Les signes cliniques et biologiques sont superposables à ceux de la sclérodémie systémique idiopathique [46].

### **5.2. Produits industriels**

L'exposition aux solvants par voie inhalée ou percutanée pourrait également augmenter le risque de développer une ScS, même si elle n'est, pour le moment, pas reconnue comme maladie professionnelle.

Une méta-analyse réalisée en 2001 retrouvait un risque relatif combiné de 2.91 de ScS en cas d'exposition à des solvants et un risque relatif de 3.14 pour les études cas témoins [47].

Une autre méta-analyse réalisée en 2007 concluait à un risque relatif de 2.4 (95 %, CI 1.7–3.4) avec un risque relatif plus élevé chez les hommes (RR 3, 95 % CI 1.9–4.6) que chez les femmes (RR 1.8, 95 % CI 1.5–2.1) [48].

L'imputabilité de la silicone, des vibrations, des fumées de soudage ou des résines époxy n'est actuellement pas retenue.

## **III. Profil épidémiologique**

### **1. Fréquence et prévalence**

Une étude réalisée en 2002 en Seine Saint-Denis trouvait une prévalence de 158,3/million d'habitants avec majoritairement des formes cutanées limitées [49].

La prévalence de la maladie à Détroit (Etats-Unis) a été estimée à

242 cas / million d'adultes avec une incidence annuelle de 19,3 nouveaux cas par an et par million d'adultes sur la période 1989–91. Globalement les différentes études épidémiologiques concernant la ScS retrouvent une prévalence d'environ 1/5000 habitants.

A l'aide d'une analyse réalisée en 2009 par Coral-Alvarado et *al.* [50] explorant les tendances épidémiologiques de la ScS à travers le monde, la ScS cutanée limitée (SCL) est la plus fréquente dans toutes les séries, exceptée pour une série au Royaume-Uni [51], une en Amérique latine [52], et une aux Etats-Unis [53].

Dans notre étude, la répartition était : 32.1% de SCL contre 67.8% de SCD.

Plusieurs explications peuvent être envisagées : le manque de puissance de notre étude, et le biais de sélection des patients, tous suivis au CHU, donc potentiellement atteints de formes plus sévères (donc diffuses).

## **2. Sexe**

La prédominance féminine est nette dans toutes les séries des littératures (sexe ratio variable selon les séries de 3 à 9 femmes pour un homme) [6, 49, 54, 55,]. Notre étude est concordante avec la littérature.

Des facteurs hormonaux, d'éventuels évènements liés à la grossesse ou des environnements plus spécifiquement féminins ont été incriminés afin d'expliquer cette

susceptibilité féminine. L'influence des hormones sexuelles et de la parité avait déjà été suggérée dans d'autres études, mais avec des résultats assez contradictoires [3–5]

### **3. Age**

La sclérodémie débute souvent entre 30 et 50 ans, mais peut également atteindre les âges extrêmes de la vie. L'âge d'apparition des lésions chez nos patients était de 39 ans en accord avec les données de la littérature [6, 56, 57, 58].

## **IV. Types d'atteintes**

La ScS associe une atteinte cutanée caractérisée par une induration localisée ou diffuse et une atteinte viscérale variable responsable de la gravité de la maladie.

La classification actuellement utilisée dans la sclérodémie systémique est celle de Leroy *et al*/ qui distinguent la sclérodémie systémique cutanée diffuse de la sclérodémie systémique cutanée limitée [59].

L'identité du syndrome CREST (Caicinosi, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysfunction, Sclerodactyly and Telangiectases) est actuellement remise en cause car les signes cliniques du CREST syndrome peuvent se voir dans les deux sous-types de sclérodémie systémique, même s'ils sont plus fréquents dans les formes cutanées limitées.

Le pronostic de la ScS est plus sévère dans les formes cutanées diffuses où les principales causes de décès sont la pneumopathie interstitielle et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Dans les formes cutanées limitées, la maladie évolue habituellement sur plusieurs décennies.

## **1. Manifestations dermatologiques:**

La fréquence de l'atteinte cutanée globale dans notre étude est légèrement supérieure à celle observée dans les séries. [60 ,61] (tableau 14)

### **1.1. Syndrome de Raynaud :**

Souvent inaugural, il est présent dans 95 % des cas de ScS et peut précéder l'ensemble des autres manifestations cliniques de plusieurs années. [62]

Il s'agit d'un acrosyndrome paroxystique se manifestant au froid et atteignant principalement les mains, parfois les pieds, le nez et les oreilles dans les formes sévères.

Le syndrome de Raynaud se reconnaît cliniquement par ces trois phases, la dernière étant inconstante.

- La première phase est la phase dite 'syncopale' caractérisée par un vasospasme rendant les doigts blancs, insensibles et froids. C'est cette phase qui permet de faire le diagnostic clinique de syndrome de Raynaud.

- A cette phase succède la phase dite ‘asphyxique’ avec des doigts cyanosés et bleus.
- La troisième phase est la phase ‘érythérmalgique’, inconstante, correspondant à une hyperhémie des doigts.

La manœuvre d’Allen est un geste clinique utile dans l’exploration d’un phénomène de Raynaud 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.

### **1.2. Télangiectasies :**

Signes cutanés extrêmement fréquents de la sclérodémie, elles se localisent principalement sur le visage et les mains mais peuvent également se retrouver sur les muqueuses. [63, 64]

### **1.3. Sclérose cutanée :**

Elle débute initialement aux mains et réalise un tableau de sclérodactylie.

Les doigts sont d’abord oedématisés et boudinés puis la peau devient scléreuse, adhérente au plan profond et impossible à plisser.

Progressivement on assiste à une déformation des doigts qui perdent leur souplesse, restent bloqués en semi-flexion, entraînant une gêne fonctionnelle majeure.

Des ulcérations ou des crevasses douloureuses apparaissent, lors de cicatrisation difficile. Les dystrophies unguéales, voire une disparition de l'ongle et de la dernière phalange par ostéolyse sont classiques dans les formes sévères (résorption de la phalange en sucre d'orge sucé).

Au visage, la sclérose entraîne une disparition des rides avec un faciès figé et un rétrécissement de l'orifice buccal qui s'entoure de rides radiaires dites en gousset de bourse.

La sclérose cutanée peut secondairement s'étendre à l'ensemble du corps et s'accompagner de troubles pigmentaires à type d'hyper ou d'hypo-pigmentation surtout sur les peaux noires.

Le score de RODNAN (annexe 3) a été proposé pour quantifier l'importance de l'atteinte cutanée. Il cote la possibilité de plisser la peau de 0 (absence de sclérose) à 3 (sclérose adhérente au plan profond) en différentes zones du corps (17 sites). La somme des chiffres indique un nombre qui définit le score qui varie de 0 à 51.

#### **1.4. Les ulcérations digitales :**

Elles sont souvent plurifactorielles : ulcérations distales pulpaire par ischémie, ulcérations en regard des articulations interphalangiennes proximales d'origine mécanique et ulcérations sur calcinose.

Les ulcérations pulpaire sont en général très douloureuses et s'associent à des troubles trophiques des ongles par ischémie chronique du lit de l'ongle.

Ces ulcérations sont de cicatrisation difficile, du fait de l'ischémie, de la stase secondaire à l'immobilité relative de la main et de l'éventuelle infection de l'ulcération.

Lorsqu'elles cicatrisent elles laissent place à des dépressions cupuliformes caractéristiques. L'examen clinique évalue le degré de fonction de la main, ses déformations et sa vascularisation.

Une radiographie de la main est recommandée afin de rechercher une acro-ostéolyse et des lésions de calcinose.

#### **1.5. Calcinose dermique**

Elle s'observe dans toutes les formes de sclérodémie, même dans certaines formes localisées. Elle prédomine aux doigts et aux jambes.

Il s'agit de nodules ou de masses, visibles ou seulement palpables qui peuvent entraîner des ulcérations douloureuses chroniques laissant sourdre par intermittence une bouillie crayeuse.

Elles sont la conséquence de l'ischémie locale.



Leur évolution est totalement imprévisible.

**Tableau 14** .Caractéristiques cliniques de la ScS.

Manifestations dermatologiques	Notre étude	Autres études
Atteinte cutanée globale (%)	100	91 [60], 83 [61]
Syndrome de Raynaud (%)	89.2	95 [65]
Télangiectasies (%)	39.2	66 [64], 67 [63]

## **2. Manifestations muqueuses**

Le syndrome sec fait partie des signes cliniques de la ScS avec xérostomie et xérophtalmie.

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

Dans une étude prospective concernant 133 patients ayant une ScS, un syndrome sec a été noté dans 68 % des cas [66].

Dans notre étude, le syndrome sec a été noté dans 32.1% des cas.

## **3. Manifestations digestives**

L'atteinte du tube digestif a été l'une des premières manifestations extra-cutanées reconnue au cours de la ScS, l'atteinte œsophagienne ayant été décrite pour

la première fois par Ehrmann en 1903 et les localisations gastro-intestinales par Krause en 1924.

Tous les étages du tube digestif peuvent être intéressés (tableau15).

**Tableau 15** .Prévalence des atteintes digestives au cours de la Sclérodémie  
(Sclérodémie, édition Mediine, GFRS, Allanore, Cabane, Mouthon, 2007)

Tractus digestif	%
OEsophage	50-90%
Estomac	50%
Intestin grêle	30-88%
Colon	4-30%
Atteinte ano-rectale	50-88%
Foie	1.5-8%

En définitive, l'atteinte digestive est fréquente au cours de la ScS, et elle est observée chez 75 à 90% des patients porteurs de formes limitées et diffuses de la maladie [67].(tableau 16)

Elle n'est révélatrice de la maladie que dans 10% des cas.

Si tous les segments digestifs peuvent être intéressés, l'œsophage est le plus souvent atteint.

Les complications les plus fréquentes sont d'une part les œsophagites pouvant aboutir à des sténoses peptiques et à un endobrachyœsophage, et d'autre part, un risque accru de pneumopathie interstitielle diffuse.

L'atteinte œsophagienne est observée dans 97 % des cas aux Etats-Unis [53], dans 87 % des cas au Brésil [68], et dans 87 % des cas Irak [69].

L'atteinte œsophagienne toucherait plus fréquemment les formes diffuses.

Certaines études ont démontré une augmentation du risque de métaplasie de l'œsophage donc théoriquement de cancer de l'œsophage chez les patients ayant une sclérodémie systémique, possiblement lié à un reflux gastro-œsophagien chronique [70].

Un travail réalisé par Marie et al., englobant 133 patients atteints de ScS et traités par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) depuis le diagnostic de la maladie, a estimé les fréquences respectives d'œsophagite et d'endobrachyœsophage à 32 % et 7 %.

Dans notre étude, l'atteinte digestive est de 74,6% (toutes atteintes confondues), ce qui est un peu plus faible que les données bibliographiques [67].

Nos résultats relativement faibles d'œsophagite et de RGO peuvent s'expliquer par la prescription quasi systématique d'IPP chez tous nos patients atteints de ScS.

**Tableau 16.** Manifestations digestives au cours de la ScS.

Complications	Notre étude	Autres études
RGO	73%	50 à 80 % [67], 92% [60]
Œsophagite	58.8%	32 % (après utilisation d'IPP) [67]
Hypotonie du SIO	57.1%	50 % [67]
Dysphagie	23%	50 % [67]

#### **4. Manifestations cardio-pulmonaires**

L'atteinte pulmonaire touche environ 25 % des sujets ayant une ScS.[71,72]

Les deux manifestations pulmonaires les plus fréquentes sont la pneumopathie interstitielle fibrosante chronique et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et ce sont les principales causes de décès actuels des patients [73].

Le tableau 17 résume les complications cardio-pulmonaires de la ScS.

**Tableau 17 .** Manifestations cardio-pulmonaires au cours de la ScS.

Complications Cardio-pulmonaire	Notre étude	Autres études
HTAP	30%	7.85% [74], 12% et 13% [69], 18.5% [75]
Fibrose	44.4%	16 à 100% [76]

#### 4.1.HTAP

Elle est définie par une tension artérielle pulmonaire supérieure à 25 mmHg au repos et à 30 mmHg à l'effort [72,77].

L'HTAP est une complication grave de la maladie et une cause importante de mortalité, de pronostic plus sombre que pour l'HTAP idiopathique.

Les recommandations de l'OMS sont de dépister annuellement l'HTAP chez tous les patients atteints de ScS même en absence de symptôme clinique, par échocardiographie.

Le cathétérisme cardiaque droit est ensuite obligatoire pour confirmer le diagnostic (faux positifs en échocardiographie) et pour déterminer le type d'HTAP (pré ou post capillaire).

Biologiquement, le dosage sanguin du Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou du pro-BNP semble être intéressant pour le dépistage et le pronostic de l'HTAP [78].

La prévalence de l'HTAP au cours de la ScS évaluée dans une cohorte française de près de 600 patients est de 7.85% [74].

Dans une autre étude allemande, 18,5 % des patients atteints de ScS cutanée diffuse et 14,9% atteints de ScS cutanées limitées avaient développé une HTAP (1483 patients) [75].

D'autres études rapportent une prévalence entre 12 et 13% [69].

La SCL entraîne rarement des manifestations viscérales mais peut se compliquer d'une HTAP. La surveillance, si elle est nécessaire pourra être moins rapprochée si aucune atteinte viscérale n'est détectée d'emblée, mais prolongée en raison du risque tardif d'HTAP ou de complications digestives [56].

Dans notre étude, aucun patient n'a bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit permettant d'affirmer le diagnostic d'HTAP.

La majorité des HTAP ont été déterminées par l'échocardiographie et définie par une PAP systolique >40mmHg.

Ainsi la fréquence de l'HTAP dans notre étude est de 30%, ce qui semble surévalué, et probablement lié à des faux positifs diagnostiqués par l'échocardiographie.

Dans notre étude, on a noté que l'HTAP est fréquente dans les formes diffuses, tandis que dans la littérature, l'HTAP est plus fréquente dans les formes limitées [79]. Néanmoins, le délai d'apparition de l'HTAP est plus long dans la SCL, ce qui nécessite une surveillance au long cours chez ces patients [56].

#### **4.2. Fibrose**

Elle atteint 16 à 100 % des patients selon les études avec une survie à 5 ans de 85 % [50]. Elle est plus fréquente dans le cas d'une sclérodémie systémique cutanée diffuse (SCD) avec anticorps anti-topo isomérase I.

Les pneumopathies infiltrantes diffuses sont définies par un processus inflammatoire et diffus d'évolution éventuellement fibrosante qui intéresse l'interstitium pulmonaire, et s'associe volontiers à des lésions des voies aériennes inférieures, des alvéoles et des vaisseaux (Annexe 4).

La fréquence élevée des pneumopathies infiltrantes diffuses dans la ScS et leur enjeu pronostique amènent à proposer un dépistage précoce de ces atteintes par la réalisation d'une Tomodensitométrie thoracique haute résolution (TDM), d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO), d'un test de marche des 6 min avec mesure de la saturation en oxygène et de l'estimation de la dyspnée.

Il existe une augmentation du risque de cancer pulmonaire chez les patients sclérodermiques avec atteinte pulmonaire uniquement en cas de tabagisme associé [80].

Un RGO sévère peut être associé à la détérioration de la fonction respiratoire au cours de la ScS (Marie *et al.* 2001) [67].

Les pneumopathies infiltrantes diffuses de la ScS surviennent préférentiellement au cours des formes diffuses de la maladie [56].

La SCD se complique fréquemment de manifestations viscérales (Pneumopathies Infiltrantes Diffuses, atteinte cardiaque ou musculaire ou rénale ou digestive) apparaissant dans les 3 premières années d'évolution.

De plus la mortalité est plus élevée dans les formes diffuses et nécessite un suivi plus étroit.

Dans notre étude, le terme Fibrose a été défini sur des données tomodensitométriques quelque soit le stade d'atteinte parenchymateuse, tandis que la littérature distingue 7 entités aux Pneumopathies Infiltrantes Diffuses (PID) qui peuvent éventuellement être fibrosantes [81].

La fibrose dans notre étude est de 44.4 %.

On note plus de fibrose dans les formes diffuses.

Ces résultats se rapprochent avec ceux de la littérature.

A un stade évolué de sclérodémie systémique, le patient peut présenter une insuffisance cardiaque secondaire à l'HTAP, à la fibrose pulmonaire ou à l'hypertension artérielle d'origine rénale.

Cependant, l'atteinte cardiaque spécifique de la sclérodémie est possible.

L'atteinte myocardique est fréquente et due à une ischémie chronique par anomalies de la microcirculation myocardique («phénomène de Raynaud myocardique»), entraînant des lésions de fibrose irréversibles. [82]



## 5. Manifestations rénales

L'atteinte rénale, auparavant responsable de plus de la moitié des évolutions mortelles de la ScS, est nettement moins fréquente depuis les progrès médicaux, en particulier l'utilisation en cas de crise des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

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

Sa mortalité reste néanmoins élevée, estimée de 15 à 50 %. [83]

Plusieurs facteurs prédictifs de survenu d'une **crise rénale sclérodermique** sont identifiés [84]:

- une atteinte cutanée diffuse
- une progression rapide de l'atteinte cutanée
- une durée d'évolution <4 ans
- un événement cardiaque récent: péricardite, insuffisance ventriculaire gauche
- une anémie de survenue récente
- des anticorps anti-ARN polymérase III
- un traitement par prednisolone > 15 mg/j dans les 3 mois précédents.

L'atteinte rénale survient chez 52 % des patients sclérodermiques.

En dehors de la CRS, il peut s'agir d'une élévation de la créatininémie ou de l'urée sanguine dans 16 % des cas, une protéinurie dans 13 % des cas.

Dans notre étude, on a noté une protéinurie chez 15% des patients avec une fonction rénale conservée chez tous les patients.

## **6. Manifestations ostéo-articulaires**

Les manifestations musculo-squelettiques sont très fréquentes dans la ScS et touchent les patients à des degrés divers au cours de cette maladie.

Une atteinte articulaire peut être la présentation initiale de la maladie (12 à 65 %) ou survenir au cours de son évolution.

D'après Baron *et al.* 1982 [71], plus de 50 % des malades (46 à 97 %) développent une symptomatologie articulaire au cours de leur maladie.

Des arthralgies et une raideur des doigts, mains et poignets prédominent mais des synovites sont possibles.

La présentation clinique peut correspondre à une oligo-arthrite ou à une véritable polyarthrite, pouvant poser un problème diagnostique avec d'autres rhumatismes inflammatoires débutants.

En 2005 et 2002 [85], dans une série rétrospective de 100 malades évaluant l'atteinte articulaire des pieds en comparaison de celle des mains, il a été mis en évidence :

- des arthralgies chez 23 % des patients et des arthrites chez 14 % des patients aux pieds.
- des arthralgies chez 9 % des patients et des arthrites chez 11 % des patients aux mains.

En Europe, 30 % des patients atteints de ScS présentent des complications ostéo-articulaires, en Asie 58 %, en Amérique du Nord 57 % et en Amérique latine 63 %.

Dans notre étude, le pourcentage global de manifestations ostéo-articulaires sur l'ensemble de l'étude est de 60 % (de façon égale entre les types de ScS), ce qui apparaît convenable avec les données de la littérature.

## **7. Manifestations musculaires**

Les patients atteints de sclérodémie systémique peuvent présenter une atteinte musculaire inflammatoire de type polymyosite avec myolyse biologique et anomalie l'électromyogramme (EMG).

Dans notre étude, 21.4% des cas ont présenté des myalgies et 7.1% ont des enzymes musculaires élevées avec anomalie à l'EMG.

## **8. Manifestations nerveuses**

Elle toucherait environ 10 % des sujets atteints de ScS.

Elle se manifeste tantôt par un tableau de neuropathie périphérique (polynévrite), tantôt par une atteinte des paires crâniennes, en particulier du nerf

trijumeau (névralgie faciale), plus rarement du nerf glossopharyngien ou de l'hypoglosse.

Un syndrome du canal carpien ou des érythromélgies sont également possibles.

On a noté un cas de névralgie faciale dans notre série.

## **9. Manifestations oculaires**

Des anomalies ophtalmologiques sont possibles dans la ScS et peuvent toucher tous les segments de l'œil : atteinte conjonctivale, cornéenne, troubles oculomoteurs, anomalies vasculaires rétinienne, uvéite, anomalies de la pigmentation des paupières, glaucome et anisocorie.

Ces manifestations ophtalmologiques sont souvent aggravées par l'association à un syndrome sec oculaire.

On n'a pas noté d'atteinte oculaire dans notre étude hormis une baisse de l'acuité visuelle chez un cas. Un examen ophtalmologique a été demandé dans 28.5% des cas.

## **V. Etude biologique**

La ScS, comme toutes les connectivites est une maladie comportant la production de multiples auto- anticorps soit non spécifiques d'organes (anticorps

antinucléaires) soit spécifiques d'organes (anti-phospholipides, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, anti-endothéliums vasculaires...).

Les anticorps antinucléaires peuvent être actuellement un outil pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la ScS [36].

D'après Meyer *et al.* [53], les formes limitées comportent fréquemment des Anticorps anticentromères (30 % des ScS mais 65 % des formes limitées).

Les Anticorps anti-topoisomérase I (Scl 70) sont détectés chez 20 % des patients sclérodermiques, et dans 40 % des formes diffuses. Ils seraient de mauvais pronostic car associés à des formes cliniques souvent diffuses et à une atteinte pulmonaire fréquente [86]. (tableau 18)

**Tableau 18.** Prévalence Auto-anticorps selon le type de ScS.

Auto-anticorps	%	Type de ScS
Anti-Scl 70 (Topo-I)	15-20 % [53,86]	SCD
	<b>42.8% (notre étude)</b>	<b>SCD</b>
Anti-centromères	20-30% [53]	SCL
Anti-nucléaires	70-87% [87,88]	ScS (les deux formes)
	<b>60% (notre étude)</b>	

Des anticorps anti-ARN polymérase III [89] ont été décrits en association avec une atteinte rénale de la ScS et des anticorps anti-U1RNP [90] dans des sclérodémies avec HTAP et myosite.

Cependant ces anticorps ne sont pas suffisamment spécifiques pour les utiliser dans la classification des types de sclérodémie ou dans le dépistage des atteintes viscérales.

Il est également possible de retrouver des anticorps anti-RNP [88, 89] (évocateurs de syndrome de Sharp) ou des anticorps anti-SSa ou SSb à des titres significatifs, ou encore des anticorps anti-PM1 [88, 89] devant faire rechercher une dermatomyosite.

Enfin, la positivité des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-mitochondries est possible en cas de polyarthrite rhumatoïde ou de cirrhose biliaire primitive associées à la sclérodémie systémique.

La recherche d'agglutinine froide est positive dans 25 % des cas.

Des auto-anticorps anticoagulants circulants doivent être recherchés car ils représentent un facteur de risque de thrombose.

Les anti-cardiolipides sont positifs dans 25 à 35 % des cas, principalement dans les sclérodémies systémiques sévères.

Les anticorps anti-phospholipides sont plus fréquemment positifs chez les sujets atteints d'une hypertension artérielle pulmonaire et leur positivité doit faire rechercher cette complication.

## **VII. Maladies auto-immunes associées**

Il s'agissait dans 38 % des cas d'une thyroïdite auto-immune, dans 21 % d'une polyarthrite rhumatoïde, dans 18 % d'un syndrome de Gougerot-Sjôgren et dans 2 % d'une cirrhose biliaire primitive [91].

L'association ScS–autre maladie auto-immune est donc fréquente et à rechercher.

Le tableau 19 résume les différentes maladies auto-immunes associées à la ScS..

### **1. Sclérodémie et Thyroïdite Auto-immune**

Une atteinte thyroïdienne est le plus souvent infra-clinique mais retrouvée chez 12.5 à 25% des patients sclérodermiques [59].

C'est donc l'atteinte endocrinienne la plus fréquente.

Il s'agit le plus souvent d'une hypothyroïdie qui peut être d'origine auto-immune avec présence d'Anticorps anti-thyroidiens (Ac anti-thyroglobulines et Ac anti-thyroperoxydase).

La fréquence d'auto anticorps varie selon les études entre 12 et 15 % des patients sclérodermiques [92, 93].

Dans notre étude, les résultats retrouvés (10.7%) sont faibles par rapport à la littérature, expliquée par le fait que la recherche des anticorps antithyroïdien n'ont pas été demandés que chez les patients présentant un goitre à l'examen clinique et à l'échographie thyroïdienne.



## **2. Sclérodémie et Polyarthrite Rhumatoïde (PR)**

L'atteinte articulaire est fréquente au cours de la ScS.

De très rares cas de ScS associée à un tableau typique de PR ont été rapportés [94].

Dans notre étude, les résultats retrouvés (7.1%) rejoignent les données de la littérature.

## **3. Sclérodémie et Syndrome de Gougerot–Sjogren (SGSJ)**

Deux tiers des patients atteints de ScS se plaignent d'un syndrome sec [66] mais un authentique syndrome de Gougerot–Sjôgren n'est retrouvé que dans 14 à 20 % des cas [66].

Les ScS associées au syndrome de Gougerot–Sjôgren sont très majoritairement des formes limitées, avec anticorps anti-centromères, rarement compliquées de fibrose pulmonaire.



Dans notre étude, le pourcentage retrouvé (32.1%), légèrement élevé par rapports aux données de la littérature.

#### **4. Sclérodémie et cirrhose biliaire primitive (CBP)**

La fréquence de l'association cirrhose biliaire primitive et ScS dépasse le simple fait de la coïncidence [95].

En effet, une ScS est retrouvée chez 4 à 15 % des patients porteurs d'une CBP [96, 97].

Il s'agit presque exclusivement de formes limitées avec anticorps anti-centromères [98].

Dans notre étude, aucun patient n'a présenté une CBP

**Tableau 19 .ScS et maladies auto-immunes**

<b>Maladies auto-immunes</b>	<b>Notre séries %</b>	<b>Autres séries %</b>
Sd GSJ	32.1	18 [91], 66 [66]
Thyroïdite auto-immune	10.7	38 [91], 12– 25 [59]
PR	7.1	21 [91, 60]
CBP	Aucun	4–15 [96, 97]

On aussi noté dans notre série : LEAD (3.5%) et Dermatomyosite (7,1%)

#### **VII. Cancers et Sclérodémie :**

L'hypothèse selon laquelle le risque relatif de cancer serait augmenté au cours de la ScS a été rapidement émise, et la majorité des études épidémiologiques l'ont

confirmée [99, 100, 101, 102]. Cependant, quelques travaux, parfois récents n'ont mis en évidence aucune augmentation du risque de cancer au cours de la ScS [103, 104].

Le seul cancer actuellement reconnu, est le cancer du poumon, notamment en cas de tabagisme.

La ScS pourrait favoriser la dissémination tumorale et être un facteur de mauvais pronostic au cours des cancers, notamment du sein.

Le caractère paranéoplasique d'une ScS est exceptionnel car les traitements anticancéreux ne sont que très rarement efficaces sur la ScS.

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé la survenue de cancers digestifs et/ou pulmonaires.

## **VIII. Situations particulières**

### **1. Sclérodémie et grossesse**

La ScS ne paraît pas influencer la fertilité.

Le risque de prématurité est plus de deux fois supérieure à celui de la population générale et particulièrement dans les cas de ScS cutanée diffuse [105].

Dans la plupart des cas, la grossesse n'influence pas l'évolution de la sclérodémie ; pour les autres patientes, ont été observées aussi bien des aggravations que des améliorations inattendues.

La crise rénale aiguë sclérodermique est la principale complication de la grossesse chez les femmes ayant une SCS, surtout en cas de formes diffuses et récentes.

Les recommandations actuelles sont d'autoriser la grossesse en cas de maladie stable principalement au niveau cardio-pulmonaire et rénal, sous surveillance médicale rapprochée.

Il s'agit d'une grossesse à risque qui doit être surveillée par une équipe habituée à la maladie et de façon rapprochée (bimensuelle).

L'HTAP sévère est une contre-indication à la grossesse.

## **2. Sclérodémie de l'enfant**

Elle est rare, représentant 1,5 % des cas avant l'âge de 10 ans et 7,2 % des cas avant l'âge de 20 ans.

La sclérodémie systémique de l'enfant mime celle de l'adulte avec quelques particularités: fréquence d'un syndrome de chevauchement sclérodémie systémique-dermatomyosite, pronostic globalement meilleur que chez l'adulte, atteinte viscérale rare mais possible en particulier au niveau du tractus gastro-intestinal, des poumons et du cœur [105, 106].

Le traitement de la sclérodémie de l'enfant repose sur les mêmes classes médicamenteuses que chez l'adulte.

## **IX. Modalités thérapeutiques**

Aucun traitement ne peut actuellement guérir la sclérodémie systémique.

De plus, il n'existe pas de consensus bien établi et de nombreuses thérapeutiques restent à l'étude.

Le choix d'un traitement dans un contexte de sclérodémie systémique est donc toujours difficile.

Aucun traitement n'a démontré une supériorité sur les autres.

Compte tenu de l'évolution imprévisible et souvent régressive de la maladie, des études rigoureuses, randomisées et en double aveugle sont essentielles pour l'évaluation des différents traitements afin d'en déterminer l'efficacité.

Les résultats parfois discordants des études sont également liés à la difficulté de former des cohortes homogènes, de taille suffisante, et à l'absence de technique d'évaluation clinique ou biologique fiable.

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. Traitements du phénomène de Raynaud et des ulcères digitaux**

#### **1.1. Traitement du syndrome de Raynaud**

##### **1.1.1. Les inhibiteurs calciques (IC)**

Ils sont le traitement de première intention du syndrome de Raynaud.

La néfédipine (Adalate®) est le seul inhibiteur calcique à avoir une AMM dans cette indication, à faible dose: 10 mg matin, midi et soir.

Elle permet de diminuer la fréquence et la sévérité des vasospasmes au prix parfois d'effets secondaires tels que des céphalées, des oedèmes des extrémités,...

D'autres médicaments ont l'AMM dans cette indication comme le biflomédil (Fonzylane®), la prazosine (Minipress®).

Ces classes médicamenteuses sont utilisées dans les syndromes de Raynaud sévères.

Dans notre série, les inhibiteurs calciques ont été prescrits dans 42.8% des cas avec une nette rémission.

#### **1.1.2. Mesures prophylactiques d'éviction** (Annexe 5)

- mesures de protection vestimentaire au froid avec le port de gants, vêtements à manches longues, adaptation du poste de travail...
- éviction des médicaments vasoconstricteurs: béta-bloquants, antimigraineux dérivés de l'ergot de seigle, décongestionnants nasaux par voie locale ou générale, collyres béta-bloquants, antiglaucomateux, traitement de l'hyperprolactinémie, antiparkinsonien...
- sevrage tabagique impératif.
- éviction des microtraumatismes.

Ces mesures ont été toujours expliquées aux patients de notre série

## **1.2. Traitement préventif des ulcérations digitales de la ScS [107]**

### **1.2.1. Les mesures d'éviction**

Elles restent essentielles et sont les mêmes que pour la prise en charge du syndrome de Raynaud.

### **1.2.2. La rééducation**

Elle lutte contre l'ischémie cutanée, assouplissement des téguments, adaptation posturale, drainage lymphatique ou massage manuel, port d'orthèse...

### **1.2.3. Les inhibiteurs calciques**

Leur rôle préventif dans l'apparition d'ulcères digitaux liés à la ScS n'a jamais été évalué, il s'agit cependant du traitement préventif de première intention par consensus d'experts.

### **1.2.4. Les dérivés de la prostacycline**

Aucune donnée de la littérature ne démontre l'efficacité préventive des perfusions l'iloméline pour les ulcères digitaux.

### **1.2.5. Le bosentan : Tracleer®**

Il a obtenu une AMM en juin 2007 pour la prévention de nouveaux ulcères digitaux liés à la sclérodémie.

C'est un antagoniste mixte des récepteurs ET A et ET B de l'endothéline permettant de diminuer les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques.

Deux études ont démontré son efficacité préventive chez les patients avec ScS ayant des antécédents d'ulcérations digitales multiples et l'amélioration de la fonction de la main.

Il n'a cependant pas d'effet curatif sur les ulcères digitaux déjà présents, ne raccourcit pas la durée de cicatrisation et n'a pas d'efficacité sur le syndrome de Raynaud [108,109].

Sa prescription est hospitalière, réservée aux dermatologues, cardiologues, pneumologues et internistes.

### **1.3. Traitement curatif des ulcères digitaux hors calcinose**

#### **1.3.1. Les soins locaux**

– Nettoyage doux de l'ulcération au sérum physiologique ou à l'eau et au savon (absence de preuve d'efficacité des antiseptiques et des antibiotiques locaux).

– Détersion mécanique après éventuellement un bain tiède du doigt pendant 10 à 30 minutes. La détersion étant souvent très douloureuse, des antalgiques topiques ou généraux de classe II ou III sont souvent nécessaires.

– Application de pansement:

Le choix du pansement dépend du stade de cicatrisation de l'ulcère.

Les pansements type hydrocolloïdes ont été évalués dans une étude avec une réduction significative du délai de cicatrisation et de la douleur [110].

Les formes minces sont les plus adaptées.

### **1-3-2 . Les antibiotiques par voie générale**

Les antibiotiques généraux sont réservés en cas d'infection de l'ulcération.

Les germes les plus fréquemment retrouvés sont le staphylocoque doré et le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A.

Il est recommandé d'utiliser une antibiothérapie orale par (ex : l'association amoxicilline/acide clavulanique ) pendant 10 à 15 jours en l'absence d'ostéite sous-jacente qui doit toujours être recherchée.

### **1.3.3. Les antagonistes calciques**

Ils doivent être poursuivis même en cas d'apparition d'ulcère sous ce traitement même s'il n'existe pas de preuve de leur efficacité (recommandations d'experts).

### **1-3-4 .Les antiagrégants plaquettaires**

Ils sont recommandés même si aucune étude n'a montré leur efficacité (recommandations d'experts).

### **1.3.5. Les prostacyclines**

Ce sont des métabolites de l'acide arachidonique naturellement produits par l'endothélium, ayant des propriétés vasodilatatrices, anti-agrégantes et cytoprotectrices : l'iloméline (Iloprost®) est un analogue de synthèse de la prostacycline.

Ce produit est prescrit dans la sclérodémie systémique afin d'améliorer les symptômes en rapport avec le vasospasme.



Ainsi, l'iloméidine est utilisée dans les phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution [111].

Elle bénéficie d'une AMM dans cette indication.

Elle s'utilise par voie parentérale, à la posologie de 1,5 à 2 ng/kg/min avec une durée de perfusion de 6 heures, 5 jours consécutifs.

Une adaptation des posologies sur trois jours est recommandée pour limiter les effets secondaires et améliorer la tolérance du traitement.

Il n'existe pas de consensus sur les intervalles entre les perfusions qui sont en général répétées toutes les 6 à 12 semaines en fonction de la réponse clinique.

Ses effets secondaires à type d'hypertension artérielle, de céphalées, de douleurs abdominales, diarrhées ou vomissements rendent son utilisation délicate et nécessitent une surveillance médicale hospitalière.

Son efficacité dans le traitement curatif des ulcères digitaux liés à la ScS a été évaluée dans 8 essais randomisés.

Sur ces 8, une seule étude versus placebo a démontré un effet curatif significatif [112].

#### **1-4 .Traitement de la calcinose**

Aucune étude n'a actuellement démontré d'efficacité significative d'un traitement médical spécifique sur les lésions de calcinose et aucun traitement ne peut être recommandé ni validé. Un traitement chirurgical peut être proposé en cas de

calcinose avec important retentissement fonctionnel mais les résections sont très souvent incomplètes et doivent être réalisées par des chirurgiens entraînés.

## **2.Traitement de la pneumopathie interstitielle**

Il n'existe pas de recommandation internationale pour la prise en charge de cette complication.

### **2.1. Traitements spécifiques**

#### **2.1.1. Le cyclophosphamide (Endoxan®)**

Il peut avoir un intérêt dans les fibroses pulmonaires débutantes rapidement évolutives.

Un essai randomisé contre placebo a évalué l'efficacité du cyclophosphamide par voie orale durant un an sur la fibrose pulmonaire liée à la Scs.

Les patients traités avaient une amélioration significative mais modeste de leur capacité vitale forcée à 12 mois (à la fin du traitement) et à 24 mois (soit un an après l'arrêt du traitement) [113]. Cette amélioration n'est cependant plus constatée deux ans après l'arrêt du cyclophosphamide, posant le problème de l'intérêt d'un traitement relais [114].

Ainsi, une étude a évalué sur 45 patients l'intérêt d'un traitement par bolus de cyclophosphamide (6 bolus mensuel en IV) relayé par de l'azathioprine (2,5 mg/kg/j P0) versus placebo.

Aucune amélioration significative sur la capacité vitale forcée, la DLCO, les images scannographiques et la dyspnée n'a été constatée [115].

L'efficacité du cyclophosphamide n'est donc pas formellement prouvée et son administration ne doit pas être systématique surtout si l'atteinte pulmonaire semble peu évolutive.

Un traitement préventif du *Pneumocystis carini* est recommandé chez tout patient recevant ce traitement. Dans notre étude, 28.5% des cas ont reçu du Cyclophosphamide (bolus) avec une amélioration de l'atteinte respiratoire chez la plupart des patients.

#### **2.1.2. Le mycophenolate mofetil (Cellcept®)**

C'est un inhibiteur de l'inosine monophosphate deshydrogénase.

Il est en cours d'évaluation dans l'atteinte pulmonaire de la SCS.

Sa tolérance est bonne et son efficacité serait identique aux autres immunosupresseurs utilisés [116,117].

#### **2.1.3. Le méthotrexate (MTX)**



Il a été étudié versus placebo dans deux études.

Dans la première (MTX injectable 15 mg/semaine sur 24 mois), il existait une amélioration significative de la sclérose cutanée [116].

L'autre étude (MTX voie orale, 15 mg/semaine sur 12 mois) retrouvait une tendance à l'amélioration du score cutané sans atteindre la signification statistique [118].

#### **2.1.4. La D pénicilamine (Trolovol®)**

Elle n'est actuellement plus utilisée.

#### **2.1.5. La corticothérapie générale**

C'est un traitement adjuvant de l'atteinte pulmonaire de la sclérodémie surtout en association avec le cyclophosphamide.

Sa dose journalière ne doit pas dépasser 7,5 à 15 mg/j en raison du risque d'induction de crise rénale, cependant l'efficacité semble plus importante en cas de forte dose [119].

Il est recommandé d'y associer systématiquement un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Dans notre étude, presque tous les patients (90%) ont reçu une corticothérapie générale.

#### **2-1-6.La greffe pulmonaire ou l'autogreffe de cellules souches périphériques**

Après conditionnement peuvent être des solutions thérapeutiques chez des patients réfractaires aux traitements conventionnels avec une atteinte pulmonaire rapidement progressive [120, 121].

#### **Perspectives:**

L'Imatinib mesylate (Glivec ®) est utilisé dans le traitement de certaines hémopathies.

Il possède des effets anti-fibrosants par inhibition de la voie du PDGF (platelet derived growth factor) particulièrement intéressants dans l'atteinte pulmonaire de la sclérodémie systémique.

Des études in vivo chez l'homme sont cependant nécessaires pour confirmer son efficacité [117].

Les anti-TNF semblent inefficaces dans la ScS.

L'infliximab n'a pas montré d'efficacité significative dans la sclérodémie systémique cutanée diffuse sur 26 semaines (5 perfusions de 5 mg/kg; 16 patients) [122].

Un décès a été rapporté suite à une aggravation de l'atteinte pulmonaire chez un patient traité par adalimumab [123].

Une étude a évalué les anti-CD 20 chez 8 patients atteints de ScS diffuse (perfusion de 1000 mg à JO et J15) avec à 24 semaines une amélioration significative du score cutané [124].

## **2.2. Traitement du risque infectieux**

Il est nécessaire d'éliminer tout processus infectieux devant une dégradation de l'état respiratoire d'un patient atteint de sclérodémie systémique.

Tout patient sous immunosuppresseur, en particulier sous cyclophosphamide, doit recevoir un traitement préventif de la pneumocystose par cotrimoxazole.

Les patients doivent être vaccinés contre la grippe tous les ans et contre le pneumocoque tous les 2 à 5 ans.

Les vaccinations anti-varicelleuse et anti-haemophilus sont à discuter selon les antécédents du patient et son activité professionnelle (travail au contact d'enfants).

### **2.3. Le traitement anticoagulant**

Il doit être discuté surtout si le patient ayant une HTAP associée.

### **2.4. Mesures adjuvantes**

- Education du patient avec réalisation d'un exercice physique quotidien: marche,...
- Soutien psychologique.
- Evaluation et correction de l'état nutritionnel.
- Prise en charge d'un éventuel reflux gastro-oesophagien.
- Arrêt du tabac.
- Oxygénothérapie si hypoxie < 55 mmHg.

## **3. Traitement de l'HTAP**

L'hypertension artérielle pulmonaire liée à la sclérodémie nécessite une prise en charge particulière.

Les anticoagulants sont probablement bénéfiques chez les patients sclérodermiques ayant une HTAP par analogie avec l'HTAP primitive.

L'oxygénothérapie est nécessaire en cas d'hypoxie inférieure à 60 mmHg.

Les diurétiques doivent être prescrits en cas de signes d'insuffisance cardiaque droite.

Les antagonistes calciques type nifédipine augmentent la survie uniquement chez les patients ayant un test de vasoréactivité au NO positif, test réalisé au cours d'un cathétérisme cardiaque droit, dont la réalisation est de plus en plus rare en routine devant la très faible prévalence de malades positifs.

### **3.1. Les prostacyclines : L'époprosténol(FloIan®)**

Par voie intraveineuse améliore la dyspnée et le périmètre de marche.

### **3.2. L'iloprost : (Ventavis®)**

En aérosol a une AMM dans le traitement de l'HTAP idiopathique et familiale en classe III de la NYHA.

Par analogie avec l'HTAP primitive, certains l'ont utilisé dans l'HTAP de la sclérodémie.

Il ne s'agit plus actuellement d'un traitement de première intention, mais il peut être utilisé en combinaison, particulièrement avec le Flolan®.

### **3.3. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline**

- ***Le bosentan (Tracleer®)***: antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline, qui a une AMM dans l'HTAP associée à la sclérodémie systémique en classe III de la NYHA.

C'est actuellement le traitement de première intention.

Il améliore les symptômes et la survie des patients.

Deux grands essais randomisés contre placebo ont démontré son efficacité chez des malades en classe III /IV de dyspnée avec une amélioration du test de marche en moyenne de 70 m après 12 semaines dans le groupe traité (32 patients) dans la première étude et de 44 m après 16 semaines dans la seconde (213 patients) [125,126].

- ***Le sitaxsentan ou sitaxentan*** (Thelin®) est un inhibiteur sélectif des récepteurs ET A de l'endothéline, disponible en France pour le traitement de l'HTAP.

Une étude randomisée contre placebo a évalué son efficacité chez des patients atteints d'HTAP (idiopathique, associée aux connectivites ou sur cardiopathie congénitale).

A 18 semaines, les patients traités avaient une amélioration du test de 6 min de plus de 31,4m en moyenne en comparaison avec le groupe placebo et une amélioration des scores de dyspnée (247 patients, étude STRIDE —2) [127].

Il représente donc une alternative intéressante au bosentan en cas d'échec thérapeutique ou d'effet secondaire (hépatotoxicité) [128].

Une équipe a comparé le bosentan au sitaxsentan dans une étude prospective, internationale, multicentrique et randomisée.

A un an, la survie était de 96 % pour les patients sous sitaxsentan avec un risque d'aggravation clinique de 34 % dans l'année.



Pour les patients sous bosentan, la survie à un an était de 88 % avec un risque d'aggravation clinique de 40 %.

L'hépatotoxicité fut plus fréquente et plus sévère dans le groupe bosentan [129].

- **L'ambrisentan (Letairis)** : c'est un autre inhibiteur sélectif des récepteurs ET A de l'endothéline. Il peut être une alternative thérapeutique intéressante en cas d'HTAP avec contre-indication (hépatotoxicité) au bosentan ou au sitaxsentan [130].

Il serait cependant nécessaire d'évaluer ces derniers produits spécifiquement dans l'indication HTA p de la ScS afin d'analyser leur efficacité dans cette indication.

- **Le sildenafil** : Revatio®

C'est un inhibiteur sélectif des cGMP phosphodiesterase de type 5 pris par voie orale qui favorise la vasodilatation médiée par l'oxyde nitrique.

Il dispose d'une AMM pour le traitement de l'HTAP idiopathique.

Un essai randomisé contre placebo concernant 278 patients atteints d'HTAP (38 sur une ScS) a retrouvé une amélioration significative du test de marche de 6 min pour les patients traités [131]. Autres alternatives thérapeutiques : dans les cas extrêmes peuvent se poser l'indication d'une septotomie atriale, de la transplantation mono-, bipulmonaire ou cardiopulmonaire.

***Perspectives:***

Les prochaines approches thérapeutiques seront probablement l'association combinée de plusieurs molécules : sildenafil–bosentan...

Actuellement les patients ayant une HTA sur ScS en classe IV de dyspnée sont traités en première intention par des prostacyclines en intraveineux et les patients en classe III par des traitements oraux.

Des études sont également en cours afin d'évaluer l'intérêt de ces molécules par voie orale chez des patients avec une HTAP en classe II de dyspnée.

**4. Traitement de l'atteinte digestive**

Inhibiteur de la pompe à protons en cas de reflux gastro–oesophagien.

Les pullulations microbiennes répondent à des cures mensuelles répétées de cyclines 10 jours par mois.

Adaptation du régime alimentaire : apport calorique minimum de 30 kcal/kg/j avec un apport protidique de 1 gr/kg/j.

Si besoin, supplémentation en vitamines, fer ou alimentation parentérale d'appoint dans les cas extrêmes.

Dans les cas de dénutrition extrême, une alimentation parentérale peut se révéler nécessaire et bénéfique

## **5. Traitement de l'atteinte articulaire**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont peu utilisés chez les patients sclérodermiques en raison de leurs effets délétères.

Les arthralgies répondent bien aux antipaludéens de synthèse, à la corticothérapie générale à faible dose (7,5 mg/j) et au méthotrèxate.

La chirurgie peut être discutée au cas par cas en particulier en cas de déformation articulaire avec répercussion majeure sur la fonction de la main.

## **6.Prise en charge chirurgicale chez un patient atteint de sclérodémie systémique**

### **6-1- Modalités**

Equipe chirurgicale habituée et entraînée à la pathologie.

Anesthésie loco-régionale.

Pose d'un garrot pour une durée inférieure à 1 heure.

Acte chirurgical encadré par des perfusions d'iloméline.

### **6-2- Indications**

Traitement des calcinose en cas de gêne fonctionnelle, de douleur liée au volume de la calcinose ou de fistulisation permanente.

L'intervention chirurgicale est délicate en raison de l'intrication de la calcinose avec le pédicule vasculo-nerveux sous-jacent rendant les exérèses chirurgicales souvent incomplètes.

Réalignement d'un doigt en cas de gêne fonctionnelle majeure avec chirurgie d'arthrodèse en flexion.

Traitement de dernier recours d'une ischémie digitale en cas d'échec du traitement médical : nettoyage de la perte de substance, revascularisation, sympathectomie par voie distale.

Les sympathectomies proximales n'ont plus d'indication chez les patients atteints de sclérodémie systémique.

Il existe peu de complications post-chirurgicales si les modalités et indications respectées.

Le risque de complications cutanées post-chirurgicales, en particulier des problèmes de cicatrisation, est inférieur à 4 %.

## **7. Les règles hygiéno-diététiques**

Les règles hygiéno-diététiques occupent une place à part entière dans le traitement de la sclérodémie systémique en association avec le traitement médicamenteux.

Les modalités de la prise en charge d'un syndrome de Raynaud ont été détaillées ci-dessus.

En cas d'acrosclérose, il est conseillé de prescrire au patient des séances de kinésithérapie non agressives afin de préserver les amplitudes articulaires.

Le port d'orthèse la nuit est également parfois nécessaire.

Il est important d'expliquer au patient l'intérêt d'éviter l'inhalation d'air froid par le port d'une écharpe en période hivernale afin de lutter contre le syndrome de Raynaud pulmonaire susceptible d'aggraver la fibrose interstitielle.

L'oxygénothérapie de déambulation peut également être intéressante en cas d'atteinte pulmonaire car elle permet d'améliorer les signes fonctionnels respiratoires, en particulier la tolérance à l'effort, et limite l'hypoxie.

La prévention de l'atteinte rénale repose sur un contrôle tensionnel strict avec, si besoin, introduction précoce d'un traitement anti-hypertenseur de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Enfin, comme dans toutes les maladies chroniques, un soutien psychologique peut être utile.

## X. Evolution et pronostic

### 1. Evolution

L'**évolution** de la ScS est imprévisible, ce qui justifie une surveillance clinique biologique et radiologique prolongée. La ScS évolue par poussées spontanément régressives. Les poussées, notamment cutanée et articulaire, ont été notées chez 11 % de nos patients sans gravité notable.

**Les formes cutané-articulaires** « bénignes » doivent être distinguées des formes viscérales sévères, en particulier celles touchant le rein et système cardio-respiratoire. En général, le pronostic de SCL est plus favorable que celui de SCD.

L'évaluation de l'atteinte cutanée est pratiquée à l'aide du score de RODNAN

**Le pronostic vital** est essentiellement fonction, d'une part de l'insuffisance rénale (crise rénale sclérodermique) que l'on peut prévoir et prévenir à partir des données biologiques, et d'autre part de l'hypertension artérielle pulmonaire en partie imprévisible. Le pronostic de nos patients étant généralement favorable hormis la présence de manifestations viscérales de gravité variable (HTAP modérée à sévère).

**Le pronostic fonctionnel** est apprécié par des facteurs pouvant influencer sur le retentissement psychologique de la maladie. Ils sont communs à toutes les connectivites: l'âge et la personnalité du patient, son environnement social, familial et professionnel. Les facteurs plus spécifiques au ScS sont l'intensité des lésions, leur localisation au visage ou aux mains, leur évolution rapidement atrophique, ischémique et cicatricielle.

## **2. Valeur pronostique de l'étude des signes cutanés**

Les signes cutanés ne mettent pas le pronostic vital en jeu, mais ils sont des indicateurs intéressants à titre pronostique, car ils sont un témoin externe de la sévérité du processus en cours.

## **3. Complications infectieuses**

Les infections ont constitué le deuxième motif d'hospitalisation après les poussées de la maladie.. Les facteurs favorisant les infections au cours de la ScS sont d'abord iatrogéniques (corticothérapie, immunosuppresseurs), mais également dus à la maladie elle-même surtout en cas d'ulcération (digitale). Les principaux germes sont le staphylocoque doré et le streptocoque bêta-hémolytique groupe A.

La fréquence de ces infections justifie la recherche et le traitement de tout foyer infectieux latent.

#### **4. Surveillance**

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

La surveillance biologique d'un patient atteint de ScS doit comprendre un dosage de la protéine C réactive (CRP), une bandelette urinaire plus ou moins associée à une protéinurie des 24 heures, une créatininémie, une numération formule sanguine, un dosage d'anticorps anti-nucléaires et antiScl70.

#### **5. Mortalité**

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 [132,133].

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

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

Ainsi le pronostic est fortement associé à l'importance de l'extension aux organes vitaux profonds, qui est corrélée à l'étendue et à l'évolutivité de l'atteinte cutanée.

Ces atteintes qui surviennent au cours des 3 premières années d'évolution, chez la plupart des patients atteints d'une forme diffuse, justifient une surveillance rapprochée dès l'annonce du diagnostic.

Dans notre étude, nous notons 8 perdus de vue.





# *CONCLUSION*



La **Sclérodémie systémique** (ScS) est une maladie largement décrite à travers le monde, avec une variabilité clinique et un manque d'uniformité dans les critères diagnostiques, qui en rendent difficile l'étude des données épidémiologiques.

Pourtant cette pathologie peut engager le pronostic vital des malades, parfois de façon très rapide (formes cutanées diffuses), ou de manière plus lente (formes cutanées limitées).

Ainsi, le diagnostic précoce est impératif, et seul ce dernier peut laisser espérer la possibilité de ralentir ou bloquer l'évolution de la maladie.

Les principaux résultats de notre étude sont concordants avec ceux de la littérature : une prédominance féminine, avec un âge au début des premiers signes d'environ 39 ans, et un délai diagnostique plus long pour les formes limitées.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient l'atteinte cutanée, articulaire, digestive haute et pulmonaire.

Dans notre étude, on a remarqué un taux de fibrose pulmonaire, d'HTAP et d'atteinte rénale plus important dans les formes diffuses.

Une stabilisation voire amélioration de l'atteinte articulaire et pulmonaire a été noté après administration de corticothérapie avec des bolus du cyclophosphamide

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

Une nouvelle étude, plus large pourrait être envisagée dans d'autres régions marocaines afin d'augmenter la puissance de nos résultats.



# *ANNEXES*



### Fiche d'exploitation (Annexe 1)

N° Dossiers

Date d'entrée :

Date de sortie :

Age :

Sexe  F

M

Statut marital : Célibataire  Marié(e)  Divorcé(e)  veuf(v)

Profession (exposition professionnelle) :

Nombre d'enfants vivants :

NSE : Bas  Moyen  Elevé

Niveau intellectuel :

Origine : Urbain  Rural

Nombres d'hospitalisation :

ANTECEDENTS :

- Antécédents personnels

- ✓ Gynéco-Obstétricaux :

Géstité

Parité

Fausse couche

Contraception : Non

Oui

Grossesse : Non

Oui

Terme :  SA

Suivie :

Non suivie

Enfants décédés

Autres :

- ✓ Médicaux : Non  Oui

- ✓ Chirurgicaux : Non  Oui

- ✓ Prise médicamenteuse : Non  Oui

- ✓ Toxiques :

Tabagisme : Non  OUI  PA   
Ethylisme : Non  Oui

✓ Autres

- Antécédents familiaux : Non  Oui

#### HISTOIRE DE LA MALADIE

Début de la symptomatologie

Atteinte inaugurale : Atteinte cutanée  Atteinte articulaire

Autres

#### Signes associés (SF)

- ✓ Ostéoarticulaires : Myalgies  Sd canal carpien   
Arthralgies :  Inflammatoires

Mécanique

Oligoarticulaires  polyarticulaires

Articulations atteintes

- ✓ Respiratoires : Dyspnée  toux  Hémoptysie

- ✓ Cardiaques : Dyspnée  douleur thoracique

- ✓ Digestifs : vomissements  RGO  Dysphagie

Pyrosis

Douleur abdominale  Ballonnement

abdominal

Sd pseudo occlusif  constipation

Diarrhée

- ✓ Sd Sec subjectif : Buccal  Oculaire

#### EXAMEN DERMATOLOGIQUE

- Sd Raynaud : Non  Oui
- Sclérose cutanée : Non  Oui
- Calcinose sous cutanée : Non  Oui   
Visage  Reste du corps
- Calcifications : Non  Oui   
Siège ?
- Atrophie cutané : Non  Oui

- Ulcérations ou cicatrices pulpaire : Non  Oui
- Pigmentation : Tache achromiques  Tache pigmentées
- CREST Sd : Non  Oui
- Télangiectasies : Non  Oui   
Mains  Visage  Muqueuses

#### SIGNES GENERAUX

Fièvre  Asthénie  Amaigrissement

#### ATTEINTES SYSTEMIQUES CLINIQUES

- Manifestations rhumatologiques
  - ✓ Arthrite : Aigue  Sub aigue  Chronique
  - ✓ Ténosynovite : Sd Canal carpien  ostéonecrose   
aseptique
  - ✓ Myalgies : spontanées  provoquée
- Atteinte rénale : HTA  Diurèse
- Manifestation neurologiques
  - ✓ Asymptomatique
  - ✓ Crise comitiales Tb psychiatriques  déficit central   
autres
- Manifestations cardiaques : TA  ECG   
Signes d'IC  Signe de  
thrombophlébite
- Manifestations respiratoires :
  - ✓ Sd d'épanchement pleural
  - ✓ Anomalies auscultatoires
- Manifestation digestives : HPM  SPM  Ascite
- Atteintes ophtalmologiques : BAV  Conjonctivite Pigmentation des  
paupières   
Troubles oculomoteurs
- Aires GG : ADP périphériques  autres :
- Examen thyroïdien :

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES BIOLOGIQUES

- Hémogramme : Normal

- Anémie : microcytaire  normochrome   
Thrombopénie  lymphopénie  leucopénie
- Bilan rénal : urée  créat   
Protéinurie : positive  négative   
Compte d'Addis : normal  pathologique   
Hématurie  leucocyturie  cylindres
  - Bilan inflammatoire : VS  normale  accéléré  EPP  fibrinémie
  - Immunologie : Ac anticentromères  Ac antiscl70   
Ac antiARN polymérase III   
Ac antinucléaires  Ac antiSSA  Ac  
anticardiolipines
- Autres :
- Bilan hépatiques : normal  cytolysé  autres
  - Bilan hémostase : normal  Td d'hémostase
  - Glycémie : normal  hyperglycémie
  - ECBU : stérile  infection urinaire
  - Bilan thyroïdien
  - Sérologie syphilitique
  - Sérologie VIH

EXAMENS COMPLEMENTAIRES RADIOLOGIQUES :

Rx thorax

EFR

Rx mains

Capillaroscopie unguéale  
œsophagienne

manométrie

Echographie abdominale

Echocoeur/doppler

TDM thoracique

BIOPSIES

- cutanée
- salivaire





<b>Sclérodémie Systémique Cutanée limitée</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Phénomène de Raynaud documenté objectivement * + capillaroscopie de type sclérodémique **</li><li>• Ou auto-anticorps spécifiques</li><li>• Ou phénomène de Raynaud subjectif + capillaroscopie de type sclérodémique + auto anticorps spécifiques ***.</li></ul> <p>La sclérodémie systémique cutanée limitée doit avoir un des critères ci-dessus + une atteinte cutanée distale</p>
<b>Sclérodémie Systémique Cutanée Diffuse</b>	Un des critères ci-dessus + atteinte cutanée proximale

\* Observation directe d'au moins deux phases du phénomène de Raynaud (pâleur, cyanose, rougeur) ou mesure objective d'une réponse vasculaire anormale au froid.

\*\* Aspect de dilatations capillaires et/ou zones avasculaires.

\*\*\* Anti SCL 70, anti-topoisomérase, anti-fibrillarine, anti PM-scl, anti-polymérase I ou III sup à 1/100.

### **ANNEXE 3**

#### **Score de RODNAN**

Ce score est une proposition de standardisation de mesure de l'atteinte de la peau. Il existe des variantes mais les différentes zones du corps sont cotées entre 0 et 3 (ou 0 et 4) en fonction de la possibilité de plissement de la peau. La somme des sites à évaluer indique un nombre qui définit le score à un moment donné.

Score maximum : 51 (17 sites)

0 : absence de sclérose

1 : sclérose superficielle

2 : sclérose intermédiaire

3 : sclérose adhérente au plan profond

**ANNEXE 4 :** Les types des pneumopathies infiltratives diffuses

PNEUMOPATHIE INFILTRANTE DIFFUSE DE LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

Tableau 1

Caractéristiques des différents types de pneumopathies infiltrantes diffuses			
PID	TDM HR	Anatomopathologie	Évolution, pronostic
UIP	RM, DDB par traction	Remodelage dense, hétérogène ; foyers fibroblastiques ; distribution sous-pleurale et para-septale	Aggravation progressive Peu sensible aux traitements
PINS	VD, opacités en bandes, opacités réticulées	Infiltration interstitielle lymphocytaire dominante, fibrose collagène modérée, lésions uniformes	Évolution le plus souvent lente. Sensible aux traitements
DAD	Condensations alvéolaires diffuses, VD	Domage alvéolaire diffus : phase aiguë exsudative, puis phase d'organisation	Mauvais pronostic
PO	Condensations alvéolaires multifocales, parfois migratrices	Bourgeons conjonctifs intra-alvéolaires caractéristiques	Corticosenibilité Restitution <i>ad integrum</i>
PIL	VD	Infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire : lymphocytes matures et plasmocytes. Remaniements architecturaux rares ou discrets	Fonction de l'étiologie
PHS	VD, micronodules mal limités	Phase aiguë : Infiltration interstitielle lymphocytaire, plasmocytaire, petits granulomes interstitiels. Phase chronique : fibrose non spécifique	Évolution favorable si diagnostic précoce et éviction de l'allergène
Bronchiolite respiratoire avec PID	Micronodules centro-lobulaires	Bronchiolite respiratoire, fibrose péribronchiolaire, macrophage pigmentés	Évolution favorable si arrêt du tabac

PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; UIP : pneumopathie interstitielle usuelle ; RM : rayon de miel ; VD : verre dépoli ; DDB : dilatation des bronches ; TDM HR : tomodensitométrie haute résolution ; DAD : dommage alvéolaire diffus ; PO : pneumopathie organisée ; PIL : pneumopathie interstitielle lymphoïde ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; PHS : pneumopathie d'hypersensibilité.

**ANNEXE 5**

## **Mesures préventives du syndrome de Raynaud**

### **Mesures pour prévenir les crises**

#### **1. Se protéger du froid**

Il s'agit de la meilleure protection qui soit.

##### ***À l'extérieur***

S'habiller chaudement en hiver. Superposer des couches de vêtements minces est plus efficace que porter une seule couche épaisse pour garder sa chaleur.

Bien sûr, il est essentiel de porter des gants ou des mitaines ainsi que des chaussettes chaudes, mais il faut aussi bien couvrir le reste du corps, car une baisse de température interne suffit à déclencher une crise.

Un chapeau est aussi indispensable, car l'organisme perd beaucoup de chaleur par le cuir chevelu.

Lorsque l'on doit aller dehors longtemps ou par temps très froid, l'utilisation de chauffe-mains et de chauffe-orteils est un bon truc.

Ces petits sachets renferment des produits chimiques qui, une fois agités, génèrent de la chaleur durant quelques heures.

On peut les mettre dans ses mitaines, ses poches, son chapeau.

Certains sont prévus pour les bottes, à condition que celles-ci ne soient pas trop serrées.

Ils sont généralement vendus dans les magasins d'articles de sport, de chasse et de pêche.

En été, les changements subits de température sont à éviter, par exemple lorsque l'on entre dans un endroit climatisé et qu'il fait très chaud dehors.

Pour réduire les chocs thermiques, penser systématiquement à avoir un vêtement supplémentaire et des gants avec soi lorsque l'on doit se rendre à l'épicerie, par exemple, ou dans tout autre endroit climatisé.

##### ***À l'intérieur***

En été, si le logement est climatisé, maintenir la climatisation au minimum.

Mettre des gants avant de manipuler les produits réfrigérés et congelés.

Utiliser un contenant isolant lorsque l'on prend des boissons froides.

En hiver, si les crises surviennent la nuit, porter des gants et des chaussettes au lit.

#### **2. Cesser de fumer**

En plus de tous ses autres effets nocifs, le tabagisme a des conséquences directes et tout à fait indésirables sur les personnes qui souffrent de la maladie ou du syndrome de Raynaud. Fumer déclenche le resserrement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente le risque de crise, ainsi que l'intensité et la durée des symptômes. De plus, le tabagisme augmente le risque d'obstruction des petits vaisseaux, ce qui peut causer une gangrène.

Le tabagisme doit être absolument évité.

### **3.Gérer son stress**

Apprendre à mieux gérer le stress peut aider grandement les personnes dont la maladie est déclenchée par ce facteur.

### **4.Autres mesures**

L'activité physique régulière réchauffe le corps, améliore la circulation du sang et contribue à la détente.

Etre vigilant afin d'éviter des blessures aux mains ou aux orteils.

Ne pas porter de bijoux ou d'accessoires serrés sur les mains (bagues, bracelets, etc.), les chevilles ou les pieds (souliers).

En cas de travail avec des outils mécaniques qui vibrent beaucoup, n'utiliser que ceux qui sont bien entretenus et en bon état de fonctionnement.

Le médecin peut aussi recommander un changement d'activité professionnelle.

Éviter la caféine, car cette dernière a un effet vasoconstricteur.

Éviter les médicaments contre le rhume qui contiennent de la pseudo-éphédrine (Actifed®, Sudafed®, par exemple).

Les patientes qui souffrent du syndrome de Raynaud (forme secondaire) doivent éviter la pilule anticonceptionnelle.

En effet, les vaisseaux de ces patientes sont prédisposés aux obstructions et la pilule anticonceptionnelle augmente ce risque.



# *RESUMES*



## RESUME

La sclérodémie systémique regroupe un spectre continu d'affections allant de l'atteinte cutanée «bénigne» aux manifestations systémiques graves. A travers une étude rétrospective, portant sur 28 cas de sclérodémie systémique colligés au service de dermatologie et de médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech, nous avons essayé de tracer le profil épidémiologique, clinique, biologique, histologique, thérapeutique, et évolutif des différents aspects cutanés et systémique de sclérodémie. La période d'étude s'est étalée sur 9 ans de Janvier 2002 à Décembre 2010, l'âge de nos patients variait entre 12 et 62 ans, avec une moyenne d'âge de 39 ans et une nette prédominance féminine (85.7 %). Les manifestations dermatologiques ont été révélatrices dans tous les cas réparties en : sclérodémie systémique limitée dans 32.1% des cas et sclérodémie systémique diffuse dans 67.8%. Sur le plan biologique, les anticorps antinucléaires ont été positifs dans 60 % des cas et les anticorps antiScl70 dans 42.8% des cas de sclérodémie systémique diffuse et 33.3% des cas de sclérodémie systémique limitée. Le traitement de choix était la corticothérapie générale et la colchicine. Une rémission complète a été notée dans 50%. Des complications aux traitements ont été notées dans 6% des cas. Au terme de cette étude, il semble que la sclérodémie systémique est moins fréquente avec possibilité d'atteintes cardiaques, pulmonaires ou multiviscérales d'où l'intérêt d'une surveillance clinique, biologique et radiologique.

**Mots clés** sclérodémie systémique, sclérodémie systémique limitée, sclérodémie systémique diffuse, anticorps antiScl70, traitement de sclérodémie systémique

## SUMMARY

The systemic sclerosis encompasses a spectrum of disorders ranging from mild to the skin infringement systemic manifestations serious. Through a retrospective study, involving 28 cases of systemic sclerosis collected to a dermatology department of the university hospital Mohammed VI in Marrakesh, we tried to trace the epidemiological, clinical, biological, histological, therapeutics, and evolutionary aspects of systemic sclerosis. The study period was spread over 9 years from January 2002 to December 2010, the age of our patients ranged between 12 and 62 years, with an average age of 39 years and a clear female (85.7 %). The demonstrations were revealing skin in all cases divided into: limited systemic sclerosis in 32.1% of cases and diffused systemic sclerosis in 67.8% of cases. At the biological level, antinuclear antibodies were positive in 60% of cases and antiScl70 antibodies in 42.8% of cases of diffused systemic sclerosis and in 33.3% of cases of limited systemic sclerosis. The treatment of choice was the corticoids and colchicine. A complete remission was observed in 50%. Complications treatments were noted in 6% of cases. Upon completion of the study, it appears that systemic sclerosis is the less common skin; with possibility to affect cardiac, pulmonary and visceral systems, where the interests of clinical, biological and radiological regularly.

**Key words** systemic sclerosis, limited systemic sclerosis, diffused systemic sclerosis, antiScl70 antibodies, systemic sclerosis treatment



## ملخص

يشمل مرض التصلب الجلدي النظمي اضطرابات مختلفة تتراوح بين أعراض جلدية "بسيطة" و أعراض نظامية خطيرة. من خلال دراسة استعادية شملت 28 مصابا بمرض التصلب الجلدي النظمي بمصلحة الأمراض الجلدية والباطنية للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، حاولنا دراسة الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية و النسيجية والعلاجية والتطورية لهذا المرض. امتدت الدراسة على مدى تسع سنوات (من يناير 2002 إلى دجنبر 2010). مثلت نسبة النساء 85.7 بالمائة، وتراوح سن المرضى بين 12 سنوات و62 سنة كما بلغ متوسط أعمارهم 39 سنة. كانت الأعراض الجلدية هي الكاشفة للتصلب الجلدي النظمي في جميع الحالات . توزعت هذه الحالات بين التصلب الجلدي النظمي المحدود بنسبة 32.1% والتصلب الجلدي النظمي المنتشر بنسبة 67.8%. كشفت التحليلات البيولوجية عن مضادات نوى الخلايا في 60 بالمائة من الحالات و عن مضادات التصلب الجلدي 70 في 42.8 بالمائة من حالات التصلب الجلدي النظمي المنتشر و33.3 بالمائة من حالات التصلب الجلدي النظمي المحدود. مثلت الهرمونات الكظرية والكولشسين العلاج الأهم لمرضاينا. وقد تحسنت الأعراض الجلدية في 50 بالمائة وظهرت مضاعفات العلاج في 6 بالمائة منها. يستنتج أن مرض التصلب الجلدي النظمي هو أقل شيوعا مع امكانية اصابة رئوية أو قلبية أو أحشائية متعددة مما يستدعي مراقبته مراقبة سريرية و بيولوجية و اشعاعية منتظمة.

**الكلمات الأساسية:** التصلب الجلدي النظمي ، التصلب الجلدي النظمي المحدود ، التصلب الجلدي النظمي المنتشر ،  
مضادات التصلب الجلدي 70 ، علاج التصلب الجلدي النظمي



# *BIBLIOGRAPHIE*



1. **Marie I, Cabane J.**  
Ethiopathogénie des sclérodermies.  
Rev Prat 2002;52:1873–81.
2. **Camille F, Nakhle A, Stephane B.**  
Comment reconnaître une sclérodermie.  
Rev Prat 2002; 52:1884–90.
3. **Carwile LeRoy E.**  
Sclérodémie systémique.  
Traité de médecine interne. Paris : Flammarion 1997:1483–7.
4. **Tager RE, Tikly M.**  
Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans.  
Rheumatol 1999;38:397–400.
5. **Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths D.**  
A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England.  
Rheumatology 2004; 43:596–602.
6. **Mayes MD, Lacey JR, JV, Dimmer JB, et al.**  
Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population.  
Arthritis 2003;48:2246–55.
7. **RODNAN G.P, BENEDEK T.G.**  
An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (Diffuse scleroderma).  
Ann. Int. Méd.,1962,57,2,305–319.
8. **Reveille JD, Fischbach M.**  
Systemic sclerosis in 3 US groups.  
Arthritis Rheum 2001,30(5):332–46.
9. **Harris ML, Rosen A.**  
Autoimmunity in scleroderma.  
Curr Opin Rheum 2003;15:778–84.

- 10. Choi ii, Min Di, Cho ML, Min SY, Kim Si, Lee 55, et al.**  
Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis.  
J Rheumatol 2003;30(7):1529–33.
- 11. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, et al.**  
Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis.  
Circ Res 2004;95:109–16.
- 12. Shi–Wen X, Renzoni EA, Kennedy L, Howat S, Chen Y, Pearson JD, et al.**  
Endogenous endothelin–1 signaling contributes to type I collagen and CCN2 overexpression in fibrotic fibroblasts.  
Matrix Biol 2007;26:625–32.
- 13. Del Papa N, Quirici N, Soligo D, Scavullo C, Cortiana M, Borsotti C, et al.**  
Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis.  
Arthritis Rheum 2006;54(8):2605–15.
- 14. Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, Cinelli M, Urbani S, Marrelli A, et al.** Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow–derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis.  
Arthritis Rheum 2007;56(6):1994–2004.
- 15. Karasek MA.**  
Does a transformation of microvascular endothelial cell into myofibroblasts play a key role in the etiology and pathology of fibrotic disease?  
Med Hypotheses 2007;68(3):650–5.
- 16. Mulligan–Kehoe Mi, Simons M.**  
Current concepts in normal and defective angiogenesis: implications for systemic sclerosis.  
Curr Rheumatol Rep 2007;9(2):173–9.
- 17. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD.**  
Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis.  
Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2(12):679–85.

**18. Granel B, Chevillard C, Dessein A.**

Interleukin 13 and interleukin 13 receptor involvement in systemic sclerosis.  
Rev Med Interne 2007;28(9):613–622.

**19. Aliprantis AO, Wang J, Fathman iW, et al.**

Transcription factor T-bet regulates skin sclerosis through its function in innate immunity and via IL-13.  
Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(8):2827–30.

**20. Boin F, Rosen A.**

Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts.  
Curr Rheumatol Rep 2007;9(2):165–72.

**21. Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame RW, Fritzler Mi.**

Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELLSA.  
Rheumatol 2007;34(7):1528–34

**22. Deleuran B, Abraham Di.**

Possible implication of the factor CD4( -i-) T-cell subpopulation T(H)i 7 in the pathogenesis of systemic scleroderma.  
Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:682–3.

**23. Distler JH, Jungel A, Huber LC, Schuize–Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al.**

Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis.  
Arthritis Rheum 2007;56(1):311–22.

**24. Abraham Di, Eckes B, Rajkumar V, Krieg T.**

New developments in fibroblast and mycofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma.  
Curr Rheumatol Rep 2007;9:136–43.

**25. Pannu J, Nakerakanti S, Smith E, ten Dijke P, Trojanowska M.**

Transforming growth factor–beta receptor type 1–dependent fibrogenic gene program is mediated via activation of Smad1 and ERK1/2 pathways.  
J Biol Chem 2007;282:10405–13.

- 26. Dong C, Zhu S, Wang T, Yoon W, Li Z, Alvarez Ri, et al.**  
Deficient Smad expression: a putative molecular defect in scleroderma.  
Proc Natl Acad Sci USA 2002;99: 908–13.
- 27. Verrecchia F, Mauviel A, Farge D.**  
Transforming growthfactor–beta signaling through the Smadproteins: role in systemic sclerosis.  
Autoimmun Rev 2006;5:563–9.
- 28. Kypriotou M, Beauchef G, Chadjichristos C, Widom R, Renard E, et al.**  
Human collagen–Krox (hc–Krox) up–regulates type I collagen expression in normal and scleroderma fibroblasts through interaction with Sp1 and Sp3 transcription factors.  
Biol Chem 2007;282:32000–14.
- 29. Yamamoto T, Nishioka K.**  
Role of monocyte chemo attractant protein–1 and its receptor,CCR–2, in the pathogenesis of bleomycin–induced scleroderma.  
Invest Dermatol 2003;121:510–6.
- 30. Dooley A, Gao B, Shi–Wen X, Abraham Di, Black CM, Jacobs M, Bruckdorfer KR.**  
Effect of nitric oxide and peroxynitrite on type I collagen synthesis in normal and scleroderma dermal fibroblasts.  
Free Radic Biol Med 2007;43(2):253–64.
- 31. Fineschi S, Reith W, Guerne PA, Dayer iM, Chizzolini C.**  
Proteasome blockade exerts an antifibrotic activity by coordinately down–regulating type I collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase–1 and up–regulating metalloproteinase–1 production in human dermal fibroblasts.  
FASEB 2006;20:562–4.
- 32. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille ID, Mayes MD.**  
Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States Cohorts.  
Arthritis Rheum 2001;44:1359–62.
- 33. Lemaire R, Bayle i, Lafayatis R.**  
Fibrillin in Mafan syndrome and tight skin mice provides new insights into transforming growth factor–beta regulation and systemic sclerosis.  
Curr Opin Rheumatol 2006; 18:582–7.

**34. Kodera T, Tan FK, Sasakic T, Arnett FC, Bona CA.**

Association of 5'-untranslated region of the Fibrillin-1 gene with Japanese scleroderma.

Gene 2002;297:6 1-7.

**35. Tan Fk, Wang N, Kuwana M, Chakraborty R, Bona CA, Milewicz DM, Arnett FC.**

Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations.

Arthritis Rheum 2001;44:893-901.

**36. Zou X, Tan FK, Reveille JD, Wallis D, Milewicz DM, Ahn C, et al.**

Association of novel polymorphisms with the expression of SPARC in normal fibroblasts and with susceptibility to scleroderma.

Arthritis Rheum 2002;46:2990-99.

**37. Wipff J, Giraud M, Sibilia J, Mouthon L, Meyer O, Tiev K, et al.**

Polymorphic markers of the fibrillin-1 gene and systemic sclerosis in European Caucasian patients.

J Rheumatol 2008;35(4):643-9.

**38. Lambert NC, Distier O, Muller-Ladner U, Tylee TS, Furst DE, Nelson IL.**

HLA DQA1\*0501 is associated with diffuse systemic sclerosis in Caucasian men.

Arthritis Rheum 2000;43:2005-10.

**39. Kuwana M, Inoko H, Kameda H, Nojima T, Sato S, Nakamura K, et al.**

Association of human leucocyte antigen class II genes with autoantibody profiles, but not with disease susceptibility in Japanese patients with systemic sclerosis.

Intern Med 1999;38:336-44.

**40. Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Ueki H, Kusaka M, Tanaka S, et al.**

Different distribution of HLA-class II alleles in anti-topoisomerase I autoantibody responders between silicosis and systemic sclerosis patients, with a common distinct amino acid sequence in the HLA-DQB1 domain.

Immunobiology 2001;204:458-65.

- 41. Gilchrist FC, Bunn C, Foley Pi, Lympany PA, Black CM, Welsh KI, du Bois RM.**  
Class II HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP.  
Genes Immun 2001;2:76–81.
- 42. Granel B, Allanore Y, Chevillard C, Arnaud V, Marquet S, Weiller Pi, et al.**  
IL13RA2 gene polymorphisms are associated with systemic sclerosis. J Rheumatol 2006;33(10):2015–9.
- 43. Selmi C, Invernizzi P, Gershwin ME.**  
The Xchromosome and systemic sclerosis.  
Curr Opin Rheumatol 2006;18(6):601–5.
- 44. Granel B, Zemour F, Lehucher–Michel MP, Moulin P, Disdier P, Durand JM, et al.**  
Evaluation de l'exposition toxique professionnelle de patients atteints de sclérodémie systémique. Revue de la littérature et résultat d'un auto questionnaire.  
Rev Med Interne 2008;29:891–900.
- 45. Haustein UF, Anderegg U.**  
Silica induced scleroderma—clinical and experimental aspects.  
J Rheumatol 1998;25:1917–26.
- 46. Haustein U, Ziegler V, Herrmann K, Mehlhorn J, Schmidt C.**  
Silica induced scleroderma.  
J Am Acad Dermatol 1990;22:444–8.
- 47. Aryal BK, Khuder SA, Schaub EA.**  
Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents.  
Am J Ind Med 2001;40:27 1–4.
- 48. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al.**  
Occupational exposure to solvents and yen der-related risk of systemic sclerosis: a meta-analysis of case control studies.  
J Rheumatol 2007;34:97–103.
- 49. Le Guern, V., et al.,**  
Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. Rheumatology (Oxford) 2004;43(9):1129–37.



**50. Coral–Alvarado et al.**

Systemic sclerosis: a world wide global analysis.  
Clin Rheumatol 2009;28:757–765.

**51. Silman, A., et al.,**

An epidemiological study of scleroderma in the west Midlands.  
Br J Rheumatol 1988;27(4):286–90.

**52. Londono JC, Restrepo JE, Guzmán R et al.**

Estudio descriptivo de 102 patriciennes en el Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá.  
Rev Colomb Reumatol 1998;5:131–142.

**53. Meyer OC, Fertig N, Lucas M et al.**

Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis.  
J Rheumatol 2007;34:104–109.

**54. Diot E, Yalat C, Boissinot E, et al.**

Stratégie pour le diagnostic précoce de l'atteinte pulmonaire dans la sclérodémie systémique.  
Rev Mal Respir 2000 ;17:1073–80.

**55. Steen, VD, et al.**

Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963–1982.  
Arthritis Rheum 1997;40(3):441–5.

**56. De Kasep GI, Alarcon–Segovia D.**

Preliminary epidemiologic data on progressive systemic sclerosis in Mexico. In: Black CM, Myers AR editors. Systemic sclerosis (Scleroderma). New York: Gower, 1985:70–71.

**57. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T et al.**

Longitudinal analysis of autoantibodies response to topoisomerase in systemic sclerosis.  
Arthritis Rheum 2000;43:1074–1084

**58. Sharma VK, Trilokraj T, Khaitan BK et al.**

Profile of systemic sclerosis in tertiary care center in North India.  
Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72: 416–420.

**59. Cabane J, Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie.**

Critères de classification des sclérodémies.  
Presse Med 2006;35(12 Pt 2):1916–22.

**60. Lally EV, Jimenez SA, Kaplan SR.**

Progressive systemic sclerosis : mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients.  
Semin Arthritis Rheum, 1988 ;18:1.

**61. Hachulla.**

Maladies systémiques, entendu et noté. CONGRES ACR 2001 (nov). San Francisco.  
Rev Med Intrene, 2002,23:243–56.

**62. Pope JE.**

The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach.  
Drugs 2007;67(4):5 17–25.

**63. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T et al.**

Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparaison of clinical sociodemographic, serologic and immunogenetic determinants.  
Semin Arthritis Rheum 2001;30:332–346.

**64. Ferry C, Valentini G, Cozzi F et al.**

Systemic sclerosis :demographic, clinical, and serologicfeatures and survival in 1012 italian patients.  
Medicine(Baltimore)2002;81:139–153.

**65. Pope JE.**

The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach.  
Drugs 2007;67(4):5 17–25.

66. **Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al.**  
Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients.  
Arthritis Rheum 2006;54(7):2243–9.
67. **Marie I.**  
Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique.  
Presse Med 2006;35(12 Pt 2):1952–65.
68. **Guidolin F, Esmanhotto L, Magro C et al.**  
Prevalence of teaching hospital.  
An Bras Dermatol 2005;80:481–486.
69. **Al-Adhath RN, Al-Sayed TA.**  
Clinical feature of systemic sclerosis.  
Saudi Med J 2001; 22: 333–336.
70. **Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, et al.**  
Prevalence of Barrett's oesophagus in systemic sclerosis.  
Arthritis Rheum 2005;52(9):2882–8.
71. **Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D.**  
Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodémie systémique.  
Presse Med 2006;35(12 Pt 2):1943–51.
72. **Launay D, Humbert M, Hachulla E.**  
Hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique.  
Presse Med 2006;35(12 Pt 2):1929–37.
73. **Steen VD, Medsger TA.**  
Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002.  
Ann Rheum Dis 2007;66(7):940–4.
74. **Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al.**  
Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study.  
Arthritis Rheum 2005;52:3792–800.

- 75. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al.** The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 2008;47(8):1185–92.
- 76. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, et al.** Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1583–90.
- 77. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, De Groote P, et al.**  
Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34(5):1005–11.
- 78. Ciurzynski M, Bienias P, Lichodziejewska B, Kurnicka K, Szewczyk A, et al.** Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008;27(8):991–7.
- 79. Steen VD, Poweli DL, Medsger TA.**  
Clinical correlation and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:196–203.
- 80. Wells AU, Cullinan, Roberts–Thomson P.**  
Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case–control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(4):551–3.
- 81. Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D.** Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodémie systémique. *Presse Med* 2006;35(12 Pt 2):1943–51.
- 82. Allanore Y, Kahan A.**  
Atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique. *Presse Med* 2006;35(12 Pt 2):1938–42.

- 83. Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noel LH, Guillevin L, Mouthon L.**  
Crise rénale sclérodermique.  
Presse Med 2006;35(12 Pt 2):1966–74.
- 84. Steen VD.**  
Scleroderma renal crisis.  
Rheum Dis Clin North Am 2003 ;29 :315–33.
- 85. Baron M, Lee P, Keystone EC.**  
The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (Scleroderma).  
Ann Rheum Dis 1982;41:147–52
- 86. Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, Medsger TA.**  
Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody.  
Arthritis Rheum 2007;56(8):2740–6.
- 87. Derk CT, Jimenez SA.**  
Systemic sclerosis : current views of its pathogenesis.  
Autoimmunity Rev 2003 ;2:181–91.
- 88. Mouthon L, Garcia De la pena-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, et al.**  
pathogénie de la sclérodémie systémique : aspects immunologiques.  
Ann Med Int 2002 ;153 :167–78.
- 89. Ho KT, Reveille JD.**  
The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma.  
Arthritis Res Ther 2003;5:80–93.
- 90. Francès C, Ayoub N, Barete S.**  
Comment reconnaître une sclérodémie.  
Rev Prat 2002 ;52:1884–90.
- 91. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Man, et al.**  
Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis.  
J Autoimmun 2008;31(2):156–9.

- 92. Molnar I, Balazs C, Szabo E, Czirjak L.**  
Evaluation of thyroid dysfunction and anti-thyroid autoantibodies in systemicsclerosis.  
Acta Derm Venereol 1992;72:112–114.
- 93. Molteni M, Barili M, Eisera N et al.**  
Anti-thyroid antibodies in italian scleroderma patients: association of anti-thyroidperoxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-Dr15.  
Clin Exp Rheumatol 1997;15:529–534
- 94. Pope iE, Bellamy N, Seibold iR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al.**  
A randomised, controlled trial of methotrexate versus placebo in early djfuse scléoderma.  
  
Arthritis Rheum 2001;44(6):1351–8.
- 95. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FL, Peters RL.**  
Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud’s phenomenon and telangiectasia.  
Am J Med 1971;50:302–12
- 96. Abraham S, Begum S, Isenberg D.**  
Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic disease.  
Ann Rheum Dis 2004;63:123–9.
- 97. Powell FC, Schroeter AL, Dickson ER.**  
Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases.  
Med 1987;62:75–82
- 98. Akimoto S, Ishikawa O, Muro Y, Takagi H, Tamura T, Miyachi Y.**  
Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary biliary cirrhosis: a comparaisn with patients with systemic sclerosis alone.  
J Dermatol 1999;26:18–22
- 99. Roumm AD, Medsger TA.**  
Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study.  
Arthritis Rheum 1985;28:1336–1340

- 100. Roumm AD, Medsger TA.**  
Cancer and systemic sclerosis.  
Arthritis Rheum 1993;36:460–464
- 101. Hill CA, Nguyen A–M, Roder D, Roberts–Thomson Pi.**  
Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study.  
Ann Rheum Dis 2003;62:728–731.
- 102. Derk CT, Rasheed M, Artlett C, Jimenez S.**  
A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis.  
J Rheumatol 2006;33:1113–6
- 103. Duncan SC, Winkelmann RK.**  
Cancer and scleroderma.  
Arch Dermatol 1979;115:9506–5
- 104. Chatterjee S, Dom bi GW, Severson RK, Mayes MD.**  
Risk of malignancy in scleroderma. A population based cohort study.  
Arthritis Rheum 2005;52:2415–2424.
- 105. Steen VD.**  
Pregnancy in women with systemic sclerosis.  
Obstet Gynecol 1999;94:15–20.
- 106. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst Ri, Rubin U, Badesch D, et al.**  
Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension.  
N Engl J Med 2005;353:2148–57.
- 107. Frances C, Allanore Y, Cabane J, Carpentier P, Dumontier C, Hachulla E, et al.**  
Prise en charge des ulcères digitaux de la sclérodémie systémique:  
recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts.  
Presse Med. 2008;37:271–85.
- 108. Seibold J, Denton C, Furst D et al.**  
Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in  
patients with systemic sclerosis.  
Arthritis Rheum 2005;52:4057 (abstr).

- 109. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al.**  
Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist.  
*Arthritis Rheum* 2004;50(12):3985–93.
- 110. Milburn PB, Singer JZ, Milburn MA.**  
Treatment of scleroderma skin ulcers with hydrocolloid membrane.  
*J Am Acad Dermatol* 1989;21:200–4.
- 111. Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Bjerring P, Heickendorff L.**  
Treatment of ischaemic ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in systemic sclerosis.  
*Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:236–8.
- 112. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger , 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.
- 113. Tashkin DP, Elashoff R, Clements Pi, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al.**  
Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.  
*N Engl J Med* 2006;354 (25):2655–66.
- 114. Tashkin DP, Elashoff R, Clements Pi, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al.**  
Effect of one year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(10):1026–34.
- 115. 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.
- 116. Van Den Hoogen EH, Boerbooms AM, Swaak Ai, Rasker I, et al.** Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial.  
*Br J Rheumatol* 1996;35(4):364–72



- 117. Distler JH, Jungel A, Huber LC, Schulez–Horsel U, Zwerina J, et al.** Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis.  
Arthritis Rheum 2007;56(1):311–22.
- 118. Pope iE, Bellamy N, Seibold iR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al.**  
A randomized controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scléoderma.  
Arthritis Rheum 2001;44(6):1351–8.
- 119. Pakas I, Ionnidis JP, Malagari K, Skopouli EN, Moutsopoulos, et al.**  
Cyclophosphamide with low or high dose of prednisolone for systemic sclerosis lung disease.  
J Rheumatol 2002;29(2):298–304.
- 120. Scachna L, Medsger TA, Dauber iH, Wigley EM, Braunstein N, et al.**  
Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary hypertension.  
Arthritis Rheum 2006;54(12):3954–61.
- 121. Nash RA, McSweeney PA, Crofford U, Abidi M, Chen CS, et al.**  
High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow up of the US multicenter pilot study.  
Blood 2007;110(4):1388–96.
- 122. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, Wilson H, Wilson H, Shiwen X, et al.** An open-label study infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis.  
Ann Rheum Dis 2009, in press.
- 123. Allanore Y, Devos–Erancois G, Caramella C, Boumier P, et al.**  
Fatal exacerbation fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab.  
Ann Rheum Dis 2006;65(6):834–5.
- 124. Smith VP, Van Praet JT, Vandooren BR, Vander Cruyssen B, et al.**  
Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study.  
Ann Rheum Dis 2009, in press.

- 125.Channick RN, Simmonneau G, Sitbon O, Robbins 1M, Frost A, Tapson VF, et al.**  
Effects the dual endothelin–receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo–controlled study.  
Lancet 2001;358(9288):1119–23
- 126.Rubin U, Badesch DB, Barst Ri, Galie N, Black CM, Keogh A, et al.**  
Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.  
N Engl J Med 2002;346(12):896–903.
- 127. Barst Ri, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al.**  
Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin–A receptor antagonist sitaxsentan.  
Am Coll Cardiol 2006;47(10):2049–56.
- 128.Benza RL, Mahta S, Keogh A, Lawrence EC, Oudiz Ri, Barst R.**  
Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan.  
Heart Lung Transplant 2007;26(1):63–9.
- 129.Benza RL, Barst Ri, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al.**  
Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1 –year, prospective, open label observation of outcome and survival.  
Chest 2008;134(4):775–82.
- 130. McGoon MD, Frost AE, Oudiz Ri, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, et al.**  
Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liverfunction test abnormalities.  
Chest 2009;135(1):122–9.
- 131.Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst Ri, Rubin U, Badesch D, et al.** Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension.  
N Engl J Med 2005;353:2148–57.
- 132.Gouet D, Azais I, Marechaud R et al.**  
Pronostic de la sclérodémie généralisée. Etude rétrospective de 78 observation.  
Rev Med Interne 1986 ;7:233–4

- 133. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al.**  
Predicting mortality in systemic sclerosis. Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on feature at diagnosis as preventive factors for survival.  
Medicine 2002;81:154-67.



.

.

.

.

.

..

.

.





جامعة القاضي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة رقم 88

سنة 2011

## التصلب الجلدي النظمي : حول 28 حالة، مصلحة الأمراض الجلدية و الطب الباطني -مستشفى محمد السادس-

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

السيد رشيد إخلق

المزاد في 26 يونيو 1982 بتا رودانت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التصلب الجلدي النظمي المحدود و المنتشر — مضادات التصلب الجلدي 70—  
علاج التصلب الجلدي النظمي.

### اللجنة

الرئيس	السيدة ل. السعدوني
المشرف	أستاذة مبرزة في الطب الباطني س. أمال
الحكام	السيد م. أيت بناصر
	السيد ر. نعمان
	السيد م. الحطاوي
	أستاذ مبرز في أمراض القلب و الشرايين